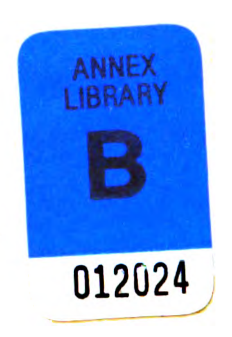



ANNEX
LIBRARY
B
012024



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

NEUNUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT 34 ABBILDUNGEN IM TEXT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1897.

Inhalt des neununddreissigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 22. April 1897).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 17. Juni 1897).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 20. Juli 1897.)

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

127. Ueber die Elementarformeln einiger Eiweisskörper und über die Zusammensetzung und die Natur der Melanine.

Von

O. Schmiedeberg.

Wenn man über das Wesen der chemischen Vorgänge ins Klare kommen will, die den Umwandlungen und Umsetzungen der Eiweisskörper im thierischen Organismus zu Grunde liegen, so scheint dieses Ziel unter anderem in der Weise erreichbar zu sein, dass man die Zusammensetzung und die Natur solcher unter normalen oder pathologischen Verhältnissen vorkommender Körperbestandtheile näher kennen zu lernen sucht, die nicht blos Endproducte oder kleinere Trümmer des zersetzten Eiweissmolecüls bilden, sondern zu diesem in näherer, deutlich erkennbarer Beziehung stehen. Bisher ist von solchen Körperbestandtheilen wenig oder gar nichts bekannt. Deshalb bietet die Frage, ob die schwarzen oder dunkelbraunen, physiologischen und pathologischen Pigmente, für welche man die Collectivbezeichnung Melanin beibehalten kann, ganz eigenartige, selbständig aufgebaute Verbindungen, wie der Blutfarbstoff, sind, oder ob sie sich als nähere Abkömmlinge der Eiweissstoffe kennzeichnen, ein hervorragendes biologisches Interesse. Berdez und Nencki[1]) gelangten bei ihren Untersuchungen über die Farbstoffe der melanotischen Sarkome zu dem Resultat, dass das Pigment nicht durch Umbildung des Blutfarbstoffes entsteht, sondern wahrscheinlich durch eine eigenthümliche Condensation aus dem Eiweiss hervorgeht.

Den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen bildete ebenfalls das Pigment der melanotischen Sarkome. Sie führten zu dem

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 357. 1886.

allgemeinen Ergebniss, dass diese Substanzen als directe Abkömmlinge der Eiweisskörper anzusehen sind. Bestätigt wurde dann dieses Resultat durch die Darstellung melanoider Körper aus den Eiweissstoffen. Allein ein näherer Einblick in die Beziehungen zwischen den Pigmenten und ihren Muttersubstanzen und in die Vorgänge, durch welche jene aus den letzteren entstehen, konnte auf Grund der Eigenschaften und der procentischen Zusammensetzung der beiden Gruppen von Körpern auch nicht in annähernder Weise gewonnen werden. So ergab sich die Nothwendigkeit, nicht nur für die von mir und von Anderen untersuchten und analysirten Melaninkörper, sondern auch für die Eiweissstoffe aus dem vorhandenen analytischen Material Elementarformeln zu berechnen. Bisher hat man nur für das Eieralbumin aus beschränkten analytischen Daten Formeln abzuleiten versucht.

Die von mir aus der angegebenen Veranlassung unternommenen Berechnungen führten weiter, als ursprünglich beabsichtigt war, weil dabei nicht nur die genuinen Eiweissstoffe, sondern auch ihre Spaltungs-, Umwandlungs- und Verdauungsproducte berücksichtigt werden mussten, und eine engere Auswahl unter all' diesen Producten nicht ohne einen Anschein von Willkürlichkeit vorzunehmen war. So ist es gekommen, dass dieser Theil der Arbeit bei Weitem der umfangreichste geworden ist, dafür aber auch eine grössere selbständige Bedeutung erlangt hat, indem er zwischen verschiedenen Eiweissstoffen die bestehenden Beziehungen in weiterem Umfange aufdeckt, als es die blosse Kenntniss der procentischen elementaren Zusammensetzung zu thun vermochte.

Die Berechnung der Formeln geschah in der Weise, dass der Schwefelgehalt zunächst direct nicht berücksichtigt wurde, sondern zusammen mit dem Sauerstoff eine Summe bildete. Die so gewonnene, zu den Zahlen möglichst stimmende, schwefelfreie Formel wurde dann dem gefundenen Schwefelgehalt entsprechend vervielfältigt — gewöhnlich nur verdoppelt oder verdreifacht — und in dieser neuen Formel 2 Atome O durch 1 Atom S ersetzt. Diese schwefelhaltige Formel bildet gleichsam die G r u n d f o r m e l des betreffenden Eiweissstoffes. Sie giebt ein Bild von seiner elementaren Zusammensetzung ohne Berücksichtigung des Moleculargewichtes. Dieses kann das Mehrfache von dem Gewichte der Grundformel sein und bleibt unbekannt.

Bei dieser Art der Berechnung liess sich am ausreichendsten die Unsicherheit vermeiden, welche den Formeln der Eiweisskörper, abgesehen von dem hohen Moleculargewicht, wegen ihres verhältnissmässig geringen Schwefelgehaltes anhaftet.

Es braucht wohl kaum besonders hervorgehoben zu werden, dass diese auf Grund der bisherigen Analysen berechneten Elementarformeln der Eiweissstoffe nicht als endgültige anzusehen sind, sondern durch erneute Untersuchungen entweder der Bestätigung oder Berichtigung oder, namentlich in Bezug auf das Moleculargewicht, einem weiteren Ausbau zu unterliegen haben. Sie sind zunächst nur dazu bestimmt, ein allgemeines Bild von den Unterschieden der verschiedenen Eiweissstoffe unter einander und von ihren Beziehungen zu einander zu vermitteln, um auf Grund einer solchen Erkenntniss eine schärfere Fragestellung für weitere Untersuchungen über die Natur der Eiweissstoffe und über ihre Schicksale im Organismus zu ermöglichen.

I. Ueber die Grundformeln des Fibrins und Globulins und ihrer Verdauungsproducte.

Wir stellen das Fibrin an die Spitze unserer Betrachtungen, weil es von allen Eiweissstoffen in jeder Richtung am häufigsten und eingehendsten untersucht worden ist. Eine umfangreiche Literatur umfasst allein seine Entstehung bei der Blutgerinnung. Reichhaltig ist auch das analytische Material. Bei der Bearbeitung desselben stellte sich zunächst heraus, dass das bei der Gerinnung des Blutes gewonnene gewöhnliche Product nicht das eigentliche oder genuine Fibrin sein kann, sondern dass diese Bedeutung dem von Hammarsten aus dem Blutplasma dargestellten Präparat zukommt, das deshalb in erster Linie berücksichtigt werden soll. Auch das Globulin muss in diesem Abschnitt seinen Platz finden, weil es bei der Entstehung des Fibrins eine wichtige Rolle spielt.

1. Ueber die Zusammensetzung des genuinen Fermentations- und Coagulationsfibrins.

Hammarsten[1]) gewann das Fibrin aus dem Gautier'schen filtrirten, kochsalzhaltigen Pferdeblutplasma durch Verdünnen desselben mit Wasser und durch Schlagen. Das Fibrin wurde erst wiederholt mit verdünnter Kochsalzlösung und darauf bis zur Entfernung jeder Spur von Hämoglobin und bis zum Verschwinden der Chlorreaction gewaschen und zuletzt mit Alkohol und Aether behandelt. Nachdem es spröde geworden und fein zerrieben war, wurde es noch tagelang mit Alkohol bei 70° C. und mit warmem Aether extrahirt. Hammarsten analysirte fünf in dieser Weise gesondert

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XXII. S. 481. 1880.

dargestellte Präparate, die ein weisses, nur in einigen Fällen einen Stich ins Gelbliche zeigendes, staubfeines Pulver bildeten und folgende, hier, wie bei allen übrigen, in der vorliegenden Abhandlung mitgetheilten Analysen, auf aschefreie Substanz berechnete Zahlen gaben:

	I.	I.	II.	III.	III.	IV.	V.	V.	Mittel
C	52,34	—	53,00	52,70	52,66	52,34	52,85	52,88	52,68
H	6,89	—	6,84	6,84	6,72	6,83	6,90	6,76	6,82
N	16,85	16,91	16,87	17,02	16,93	16,96	16,86	—	16,91
S	—	—	—	1,02	—	1,18	—	—	1,10

Aus dem Mittel dieser Zahlen erhält man, wenn man den S als O in Rechnung bringt, die Formel $C_{36}H_{54}N_{10}O_{12}$. Dem Schwefelgehalt entsprechend muss man dieselbe verdreifachen und an die Stelle von 2 Atomen O 1 Atom S setzen, um in dem oben (S. 2) angegebenen Sinne zu der folgenden Grundformel dieses Plasmafibrins zu gelangen:

(1) $$C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34}$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,81	52,68
H	6,60	6,82
N	17,11	16,91
S	1,30	1,10

Durch 10 Minuten langes Erhitzen einer, in der weiter unten angegebenen Weise dargestellten, chlornatriumhaltigen Fibrinogenlösung auf 58—60° C. erhielt Hammarsten[1]) eine feinkörnige Masse, welche die gleichen Eigenschaften wie das Fibrin hatte. Er wusch das feinzerriebene Gerinnsel durch Decantiren mit verdünnter Kochsalzlösung und darauf mit Wasser und Alkohol aus und behandelte es auch weiter wie das Fermentationsfibrin. Der Analyse wurden sieben Präparate unterworfen und die folgenden Zahlen erhalten:

	I.	I.	II.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VI.	VII.	Mittel
C	52,36	52,30	52,53	52,44	52,23	52,72	52,44	52,71	52,64	52,21	52,46
H	6,97	6,85	6,65	6,73	6,78	6,82	6,87	6,80	6,89	7,00	6,83
N	17,10	—	16,92	—	17,05	16,84	{16,81 16,92	16,80	16,75	{17,01 17,08	16,93
S	—	—	—	—	—	1,24	—	—	—	1,24	1,24

Die Berechnung führt zu der einfachsten schwefelfreien Formel $C_{36}H_{54}N_{10}O_{12} + \frac{1}{3}H_2O$.

Dem gefundenen Schwefelgehalte entsprechend erhält man in der angegebenen Weise für dieses Coagulationsfibrin die Grundformel:

1) Pflüger's Archiv Bd. XXII. S. 493. 1880.

(2) $C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34} + H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	52,42	52,46
H	6,63	6,83
N	16,99	16,93
S	1,29	1,24

Dieses durch Coagulation gebildete Fibrin hat also, bis auf die Differenz von 1 Mol. H_2O, die gleiche Zusammensetzung wie das durch Fermentation entstandene. Die Frage, ob der grössere Wassergehalt des ersteren ein zufälliger, vom Trocknen abhängiger ist oder eine wesentliche Bedeutung hat, kommt zunächst nicht in Betracht.

2. Ueber die Zusammensetzung des Fibrinoglobulins.

Hammarsten hat ferner gezeigt, dass bei der Gerinnung des Fibrinogens durch Erhitzen sowohl wie durch Fermentation neben dem Fibrin auch Globulin entsteht.

Die nach dem Erhitzen der kochsalzhaltigen Fibrinogenlösung auf 58—60° erhaltene, von dem Coagulationsfibrin abfiltrirte Flüssigkeit wurde durch Dialyse von dem Chlornatrium befreit, dann sammt dem während der Dialyse entstandenen Niederschlag mit Alkohol versetzt und das gefällte Globulin mit Alkohol und Aether gewaschen [1]).

Bei der Analyse von fünf gesondert dargestellten Präparaten erhielt Hammarsten folgende Zahlen:

	I.	II.	III.	IV.	V.	V.	Mittel
C	52,58	52,96	53,00	52,71	52,84	52,99	52,84
H	6,82	6,95	6,98	6,88	6,94	6,92	6,91
N	16,20	16,12	—	16,29	16,31	—	16,25
	16,31	—	—	16,27	—	—	—
S	—	—	—	—	—	1,03	1,03

Als einfachste schwefelfreie Formel giebt die Berechnung $C_{38}H_{59}N_{10}O_{13}$. Wenn man dieselbe verdreifacht, dabei aber H_{176} statt H_{177} setzt und wieder 2 Atome O gegen 1 Atom S austauscht, so gelangt man für dieses Coagulations-Fibrinoglobulin zu der Grundformel:

(3) $C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$.

	Berechnet	Gefunden
C	52,85	52,84
H	6,80	6,91
N	16,22	16,25
S	1,23	1,03

Das Globulin, welches aus dem Fibrinogen bei der fermentativen

1) Pflüger's Archiv Bd. XXII. S. 497. 1880.

Gerinnung entsteht, erhielt Hammarsten[1]) aus der von dem gebildeten Fibrin abfiltrirten Flüssigkeit durch fractionirtes Fällen und Umfällen mit Chlornatrium, Entfernen des letzteren durch Dialyse und Fällen mit Alkohol.

Die Analyse von 4 Präparaten gab nachstehende Werthe:

	I.	II.	III.	IV.	Mittel
C	52,89	—	52,45	52,76	52,70
H	7,08	—	6,89	6,97	6,98
N	16,23	16,03	—	15,94	16,07

Der Schwefelgehalt ist nicht bestimmt. Nimmt man ihn gleich dem des vorigen Globulins an, so hat dieses Fermentations-Fibrinoglobulin dieselbe Grundformel wie jenes:

(4) $C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,85	52,70
H	6,80	6,98
N	16,22	16,07

Die vorstehenden Fibrin- und Globulinformeln bestätigen die Schlussfolgerung, die Hammarsten aus seinen Analysen zog, „dass der chemische Verlauf bei der Gerinnung des Fibrinogens durch Ferment und durch Erwärmen in beiden Fällen derselbe ist". Hammarsten weist dann auf die naheliegende Annahme hin, dass das Fibrinogen bei der Gerinnung in zwei neue Eiweissstoffe sich spalte: Fibrin und Globulin. Allein er hält diese Annahme durch seine Beobachtungen noch nicht für bewiesen und meint, das Globulin brauche kein Spaltungsproduct zu sein, sondern es könne vielmehr ein in Lösung gebliebener, allmählich — vielleicht infolge einer Oxydation — umgewandelter Rest des aus dem Fibrinogen entstandenen Fibrins sein[2]).

Die im Vorstehenden mitgetheilten, von einander völlig abweichenden Formeln des Fibrins einerseits und des Fibrinoglobulins andererseits sprechen entschieden gegen eine solche Beziehung beider Stoffe zu einander. Entscheidend für die Frage nach ihrer Entstehung aus dem Fibrinogen ist die Zusammensetzung des letzteren, die Hammarsten ebenfalls ermittelt hat. Aus den von ihm gefundenen analytischen Daten ist im Folgenden auch für diesen Eiweisskörper die Grundformel berechnet.

1) Pflüger's Archiv Bd. XXX. S. 465—471. 1883.
2) Pflüger's Archiv Bd. XXX. S. 475. 1883.

3. Ueber die Zusammensetzung des Fibrinogens.

Hammarsten[1]) stellte das Fibrinogen aus dem durch Vermischen von 3 Vol. Blut und 1 Vol. gesättigter Magnesiumsulfatlösung oder durch Abkühlen gewonnenen Pferdeblutplasma dar, indem er es aus dem letzteren erst mit Chlornatrium ausfällte und dann entweder durch Wiederauflösen und Umfällen oder durch Auswaschen mit halbgesättigter Kochsalzlösung vom Hämoglobin, Serumalbumin und Paraglobulin völlig befreite. Nach der Art der Darstellung konnte auch ein durch das wiederholte Auflösen und Ausfällen der Niederschläge verändertes Paraglobulin, welches in verdünnter Kochsalzlösung zwar noch löslich ist, von überschüssigem Chlornatrium aber ebenso vollständig gefällt wird, wie das Fibrinogen, dem letzteren nicht beigemengt sein.[2]) Schliesslich wurde das Fibrinogen, nachdem in einzelnen Fällen Dialyse vorausgegangen war, durch Fällen und Auswaschen mit Alkohol vom Chlornatrium befreit. Zur Analyse dienten 12, nach 5 Modificationen des angegebenen Verfahrens dargestellte Präparate, mit denen im Ganzen 15 C- und H- und ebensoviele N-Bestimmungen ausgeführt wurden.[3]) Im Folgenden sind die Mittel für die nach den verschiedenen Verfahren dargestellten Präparate aufgeführt und daraus das Gesammtmittel bestimmt.

	I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel
C	53,00	52,60	53,06	52,81	53,05	52,90
H	6,94	6,91	6,90	6,85	6,89	6,89
N	16,62	16,72	16,58	16,84	16,67	16,68
S	—	—	1,23	1,27	—	1,25

Aus diesen Werthen berechnet sich die schwefelfreie Formel $C_{37}H_{55\frac{1}{3}}N_{10}O_{12} + \frac{1}{3}H_2O$, die in der früher angegebenen Weise für das Fibrinogen die nachstehende Grundformel giebt:

(5) $$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35}$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,02	52,90
H	6,68	6,89
N	16,71	16,68
S	1,27	1,25

Die zahlenmässigen Beziehungen dieser Formel zu den Formeln des Fibrins und Fibrinoglobulins beweisen auf das unzweideutigste, dass die beiden letzteren durch eine glatte hydrolytische Spaltung

1) Pflüger's Archiv Bd. XIX. S. 563. 1879.
2) Vergl. Pflüger's Archiv Bd. XIX. S. 569 u. 572—574. 1879.
3) Pflüger's Archiv Bd. XXII. S. 473. 1880.

des Fibrinogens entstanden sind, wie es die nachstehende Gleichung veranschaulicht:

$$2(C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35}) + H_2O = C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34} + C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}.$$

Fibrinogen — Fibrin — Fibrinoglobulin

Gegen dieses Resultat könnte der Umstand geltend gemacht werden, dass nach der berechneten Formelgleichung aus dem Fibrinogen nur 48—49 Proc. Fibrin entstehen könnten, während Hammarsten[1]) bei der directen Bestimmung 61—94 Proc. des angewandten Fibrinogens als Fibrin wiederfand. Er bestimmte den Gehalt der Lösungen an Fibrinogen durch Fällung mit Magnesiumsulfat „nach der bei Globulinbestimmungen üblichen Methode".[2]) Aber es fragt sich, ob bei diesen Bestimmungen in der That die ganze Menge des Fibrinogens gefunden wird, oder ob sich nicht vielmehr ein Theil dem Nachweis entzieht, so dass die Lösungen weit mehr Fibrinogen enthalten konnten, als die Bestimmungen ergaben. Jedenfalls kann jener Befund die Resultate der Berechnungen nicht widerlegen.

4. Ueber die Zusammensetzung des Fibrins aus defibrinirtem Blut.

Die Berechnung der Analysen von Fibrin, welches direct aus dem Blute gewonnen war, führte zu dem, auf den ersten Blick überraschenden Resultate, dass dieses Fibrin eine andere Zusammensetzung hat, als das von Hammarsten aus dem Blutplasma dargestellte, dessen Elementarformel wir oben kennen gelernt haben.

Die ältesten Analysen stammen von Dumas und Cahours.[3]) Vom Menschen kam Aderlassblut gesunder Individuen zur Verwendung. Den Thieren, abgesehen vom Hund, wurde das Blut im Schlachthause entnommen, defibrinirt und das Fibrin mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, dann getrocknet, gepulvert, lange mit Aether digerirt und schliesslich im Vacuum bei 140° getrocknet. Für das Fibrin jeder Thierart wurden im Mittel gefunden:

	Hammel	Kalb	Rind	Pferd	Hund	Mensch	Im Mittel
C	52,76	52,53	52,69	52,67	52,69	52,78	52,68
H	7,00	6,99	6,99	7,00	6,98	6,96	6,98
N	16,57	16,50	16,59	16,76	16,59	16,78	16,63

Schwefelbestimmungen haben Dumas und Cahours nicht ausgeführt. Rüling[4]) fand im Ochsenblutfibrin im Mittel von 6 Bestim-

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXX. S. 462. 1883.
2) Pflüger's Archiv. Bd. XXX. S. 461. 1883.
3) Ann. de Chim. et de Physique. 3. Sér. t. 4. p. 385. 1842.
4) Ann. d. Chem. u. Pharm. 58. S. 301. 1846.

mungen 1,32 Proc. S. Benutzt man diese Zahl für die Berechnung, so erhält man für das Blutfibrin verschiedener Thierarten die folgende Grundformel:

$$C_{111}H_{168}O_{30}SO_{35} + \frac{1}{2}H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,83	52,68
H	6,70	6,98
N	16,66	16,63
S	1,27	1,32

Die Analysen des Fibrins von Mulder (1838), Scherer (1841) und Schlossberger (1846) sind aus mancherlei Gründen unbrauchbar. So z. B. fand Mulder 54,56 Proc. C und 15,72 Proc. N, Schlossberger dagegen, welcher „ein von Prof. Mulder selbst dargestelltes, auf das sorgfältigste von Fett befreites Fibrin aus Ochsenblut" analysirte, erhielt 52,42 Proc. C und 15,51 Proc. N. Scherer's Analysen gaben im Mittel 54,80 Proc. C und 15,83 Proc. N, was einem Verhältniss von $C_{40} : N_{10}$ entspricht, während Scherer auf Grund von relativen C- und N-Bestimmungen dieses Verhältniss als C_{35} und $C_{38} : N_{10}$ angiebt.

Kistiakowsky[1]), der unter Hoppe-Seyler's Leitung arbeitete, analysirte feinfaseriges Fibrin aus Ochsenblut, welches er vorher zur Entfernung des Globulins mit Kochsalzlösung und dann energisch mit Wasser und Alkohol behandelt hatte. Er erhielt, aschenfrei berechnet, folgende Werthe:

					Mittel
C	52,51	52,39	52,16	52,22	52,32
H	6,86	7,10	7,20	7,12	7,07
N	16,10	16,37	—	—	16,23
S	1,35	—	—	—	1,35

Das Mittel dieser Zahlen giebt für das Blutfibrin von Kistiakowsky die Grundformel:

$$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + 1\frac{1}{2}H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,46	52,32
H	6,73	7,07
N	16,54	16,23
S	1,26	1,35

Maly[2]) erschöpfte Fibrin aus Ochsenblut mit Wasser, Alkohol und Aether und fand bei der Analyse von 3 Präparaten:

	I.	I.	II.	III.	III.	Mittel
C	52,54	—	[52,05]	52,98	52,51	52,67
H	6,95	—	[6,50]	7,05	6,96	6,98
N	17,08	17,20	17,36	[17,70]	—	17,21

1) Pflüger's Archiv. Bd. IX. S. 442. 1874.

2) Pflüger's Archiv. Bd. IX. S. 586 u. 588. 1874.

Das nach Weglassung der eingeklammerten Zahlen gebildete Mittel stimmt am besten zu der oben gefundenen Grundformel des genuinen Fermentations- und Coagulationsfibrins.

$C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,81	52,67
H	6,60	6,98
N	17,11	17,21

In diesen Maly'schen Analysen ist die Uebereinstimmung der gefundenen H- und N-Zahlen mit den für jene Formel verlangten keine ganz befriedigende. Dieser Umstand, sowie der hohe N-Gehalt an sich, der in der einen Analyse sogar 17,70 Proc. erreicht, machen es sehr wahrscheinlich, dass diese Zahlen von zufälligen, bei der Ausführung der Bestimmungen vorgekommenen Fehlern beeinflusst worden sind und der wahren Zusammensetzung des Präparates nicht entsprechen.

Wir können daher für das Blutfibrin von den beiden aus den Analysen von Dumas und Cahours und von Kistiakowsky berechneten Formeln die folgende, mit dem geringeren Wassergehalte, als die zutreffende ansehen:

(6) $C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + \frac{1}{2}H_2O$.

Einem Fettgehalt oder anderen Verunreinigungen kann der höhere C-Gehalt dieses Fibrins angesichts der übereinstimmenden Resultate der recht zahlreichen Analysen nicht zugeschrieben werden. Wenn das Plasma- und das Blutfibrin demnach eine verschiedene Zusammensetzung haben, so fragt es sich, ob dafür auf Grund der vorhandenen Thatsachen eine Erklärung gefunden werden kann.

Zunächst ist es auffallend, dass, abgesehen von dem halben Molec. H_2O, das Blutfibrin die gleiche Zusammensetzung wie das Fibrinogen hat. Wenn die Spaltung des letzteren bei der Fibringerinnung nicht durch die oben mitgetheilten Berechnungen festgestellt wäre, so müsste man annehmen, dass die Fibrinbildung in einem Festwerden, also einer einfachen Gerinnung des Fibrinogens bestehe. Da demnach diese Annahme nicht zulässig ist, so müssen wir uns nach einer anderen Erklärung der Verschiedenheit beider Fibrinarten umsehen.

Dass das Fibrinogen ohne Zuthun anderer Eiweissstoffe, namentlich auch des Paraglobulins, unter der Einwirkung des von Al. Schmidt Thrombin genannten Fermentes der Fibringerinnung unterliegt, darüber sind wohl alle Autoren, namentlich auch Al. Schmidt, sowie Hammarsten, der diese Thatsache zuerst erkannt hat, völlig einig.

Auch darin stimmen die beiden genannten Autoren mit einander überein, dass, entsprechend den Angaben von Al. Schmidt, das Paraglobulin die Faserstoffgerinnung sehr wesentlich beeinflusst. Al. Schmidt fand, dass das Fibrinprocent der proplastischen (fibrinogenhaltigen) Transsudate durch einen Paraglobulinzusatz ausserordentlich erhöht wird, indem mit dem letzteren die Masse des Faserstoffes in einem bestimmten Verhältniss wächst. Er nimmt an, dass dabei das Paraglobulin durch das Fibrinferment oder Thrombin in fibrinogene Substanz verwandelt wird, dass dies aber nur dann geschieht, wenn gleichzeitig Fibrinogen und Thrombin zugegen, die Flüssigkeiten also bereits im Gerinnen begriffen sind. Die in der Umsetzung zu colloidalem Faserstoff begriffene fibrinogene Substanz reisse das Paraglobulin mit in die Bewegung hinein.[1])

Nach der Ansicht von Hammarsten[2]) dagegen betheiligt sich das Paraglobulin in keiner Weise an der Bildung des Faserstoffes, es soll nur eine indirecte Wirkung haben, indem es auf die Menge des ausgeschiedenen und des in Lösung bleibenden Theiles des Fibrins einwirke, durch Aufhebung von gewissen gerinnungshemmenden Momenten die Menge des bei der Gerinnung sich ausscheidenden Theiles des Fibrinogens vermehre.

Die Steigerung der Menge des gebildeten Fibrinogens unter dem Einfluss des Paraglobulins kann aber noch in anderer Weise zu Stande kommen. Es ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das Fibrin sich in statu nascendi mit dem Paraglobulin verbindet, und dass dadurch seine Menge vermehrt wird. Zur Entscheidung dieser Frage kommt es zunächst darauf an, die Grundformel des Paraglobulins kennen zu lernen. Auch dazu verhelfen uns die von Hammarsten ausgeführten Analysen.

5. Ueber die Zusammensetzung des Paraglobulins und über seine Beziehungen zum Blutfibrin.

Hammarsten[3]) stellte das Paraglobulin aus dem Pferdeblutserum nach zwei verschiedenen Verfahren dar. Er verdünnte das Serum mit dem 10—15 fachen Volum Wasser, fällte das Paraglobulin mit Essigsäure und wusch den Niederschlag mit Wasser aus. Dieser wurde dann nach dem ersten Verfahren mit Hülfe von möglichst

1) Al. Schmidt, Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden. Bergmann. 1895. S. 197 u. folg.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XXX. S. 482 u. 483. 1883.

3) Pflüger's Archiv. Bd. XXII. S. 486. 1880.

wenig Alkali in Wasser gelöst, die filtrirte Lösung stark verdünnt und vorsichtig mit Essigsäure ausgefällt. Dieses Lösen und Fällen wurde nochmals wiederholt, der stark „fibrinoplastisch" wirkende Niederschlag durch Decantiren gewaschen, auf dem Filter gesammelt und schliesslich mit diesem zusammen in Alkohol gebracht. Das Paraglobulin nimmt dabei eine so spröde Beschaffenheit an, dass es sich leicht vom Filter ablöst. Es wurde mit heissem Wasser und mit Aether gewaschen und bei 100—110° C. getrocknet.

Drei Präparate dieses Paraglobins gaben bei der Analyse folgende Zahlen:

	I.	II.	III.	Mittel
C	52,46	52,69	52,91	52,69
H	6,88	7,02	7,13	7,01
N	[16,25]	15,77	15,61	15,69
S	1,12	—	—	1,12

Nach dem zweiten Verfahren wurde der ursprüngliche, durch Essigsäure erhaltene und mit Wasser ausgewaschene Niederschlag mit Hülfe von Chlornatrium in Wasser gelöst und aus dieser Lösung mit Wasser gefällt. Dieses wurde noch zwei Mal wiederholt und der Niederschlag sodann wie bei dem ersten Verfahren behandelt.

Bei der Analyse dieser Präparate wurden folgende Zahlen erhalten:

	I.	II.	II.	III.	Mittel
C	53,30	52,34	52,32	52,98	52,72
H	7,11	7,05	7,01	6,92	7,02
N	16,01	15,81	15,87	15,69	15,84
S	—	—	—	1,11	1,11

Das Mittel aus beiden Reihen führt zu der schwefelfreien Formel $C_{39}H_{60}N_{10}O_{13} + \frac{1}{2}H_2O$, welche nach dem gefundenen Schwefelgehalte für das Paraglobulin die nachstehende Grundformel giebt:

$$C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38} + \frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,88	52,70
H	6,89	7,01
N	15,81	15,76
S	1,20	1,12

Kühne und Chittenden[1]) stellten das Paraglobulin für ihre Verdauungsversuche, auf die wir weiter unten zurückkommen, aus Ochsenserum „nach der Methode von Hammarsten" dar, indem sie „jede frisch erhaltene Quantität bei 30° mit überschüssigen Krystallen von schwefelsaurer Magnesia versetzten, den Niederschlag auf Filtern sammelten, mit gesättigter Lösung des Salzes wuschen, abpressten, in Wasser

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 409. 1886.

lösten, filtrirten, zum zweiten Male in derselben Weise behandelten und die letzte wässrige Lösung unter Thymolzusatz ausdialysirten". Nach der Concentration der Lösung wurde das Paraglobulin mit Alkohol niedergeschlagen. Es enthielt 3,48 Proc. hauptsächlich aus Magnesiumsulfat bestehende Asche und im Ganzen 2,5 Proc. S, der also zum Theil dem Sulfat entstammte.

Nach den bei der Analyse eines Präparates gefundenen Zahlen wäre die Grundformel:

$$C_{121}H_{180}N_{30}SO_{38} + 7^1/_2H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	51,36	51,14
H	6,89	7,00
N	14,85	14,64

Man könnte aus der Verschiedenheit dieser Formel von der nach den Hammarsten'schen Analysen berechneten schliessen, dass das Paraglobulin aus Ochsenblut eine andere Zusammensetzung hat, als das aus Pferdeblut. Allein dieser Schluss ist nicht ohne Weiteres zulässig, weil das eine von Kühne und Chittenden analysirte Präparat zufällig, vielleicht infolge der Magnesiumsulfatfällung, mit stickstoffarmen oder stickstofffreien Substanzen, z. B. Fettseifen, verunreinigt sein konnte, die den C-Gehalt erhöhten, den N-Werth verminderten.

Um die Frage über die Zusammensetzung des Paraglobulins aus Rindsblut zu entscheiden, habe ich ein Präparat davon in folgender Weise dargestellt. Aus dem durch Centrifugiren des Blutes gewonnenen, verdünnten Serum wurde das Paraglobulin durch Kohlensäure ausgefällt, mit Wasser gewaschen, in schwach natronhaltigem Wasser gelöst, aus der filtrirten Lösung wieder durch Kohlensäure und etwas Essigsäure ausgefällt, gewaschen, in Chlornatrium gelöst, die Lösung filtrirt und bis zum Ausfallen des Paraglobulins mit Wasser verdünnt. Nach dem Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether bildete das im Vacuum bei 100° getrocknete Paraglobulin ein fast völlig weisses, lockeres Pulver, welches bei der von meinem Assistenten Herrn Dr. E. Faust ausgeführten Analyse folgende Zahlen gab:

1. 0,2036 Substanz geben 0,3914 CO_2, entsprechend 0,1068 C = 52,45 Proc. und 0,1306 H_2O, entsprechend 0,0145 H = 7,12 Proc.
2. 0,2002 Substanz geben 0,3872 CO_2, entsprechend 0,1056 C = 52,74 Proc. und 0,1294 H_2O, entsprechend 0,0143 H = 7,14 Proc.
3. 0,1545 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0238 N = 15,40 Proc.
4. 0,2089 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0327 N = 15,65 Proc.
5. 0,2453 Substanz geben mit Soda und Salpeter verbrannt 0,0029 S = 1,18 Proc.
6. 0,3297 Substanz hinterlassen 0,0005 Asche = 0,15 Proc.
7. 0,7423 Substanz hinterlassen 0,0011 Asche = 0,14 Proc.



Berechnet man diese Zahlen auf aschefreie Substanz, so hat man:

	1.	2.	Mittel
C	52,52	52,81	52,66
H	7,13	7,15	7,14
N	15,42	15,67	15,54
S	1,18	—	1,18

Diese Werthe, die mit den von Hammarsten gefundenen, namentlich in der zweiten C- und N-Bestimmung, nahezu identisch sind, geben dem entsprechend die gleiche Formel, die allenfalls ½ Molec H_2O mehr enthalten könnte, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

$$C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38} + H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,70	52,66
H	6,90	7,14
N	15,76	15,54
S	1,20	1,18

Wahrscheinlich enthält aber auch dieses Präparat nur ½ Mol. H_2O. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, dass das Paraglobulin aus Rindsblut mit dem aus Pferdeblut völlig identisch ist, und dass beide nach der folgenden Formel zusammengesetzt sind:

$$C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38} + \tfrac{1}{2}H_2O. \qquad (7)$$

Diese Formel steht vollkommen in Einklang mit der Annahme, dass das Blutfibrin eine Verbindung des Plasmafibrins mit dem Paraglobulin ist, wie die nachstehende Formelgleichung zeigt:

$$\underbrace{2(C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34})}_{\text{Plasmafibrin}} + \underbrace{C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38}}_{\text{Paraglobulin}} + \tfrac{1}{2}H_2O$$

$$= \underbrace{3(C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + \tfrac{1}{2}H_2O)}_{\text{Blutfibrin von Dumas und Cahours.}}$$

Da die Formel des von Kistiakowsky analysirten Blutfibrins sich von der aus den Dumas-Cahours'schen Zahlen berechneten nur durch ein Plus von 1 Molec. H_2O unterscheidet, was sicherlich nur von der verschiedenen Art des Trocknens abhängig ist, so gilt die obige Formelgleichung auch für dieses Fibrin.

Um eine blosse Verunreinigung des Blutfibrins mit Paraglobulin, wie sie Plósz[1]) beobachtet hat, kann es sich dabei keineswegs handeln, weil die von jener Formelgleichung verlangte Menge des Paraglobulins für eine blosse Beimengung eine viel zu grosse ist, und weil Kistiakowsky ausserdem sein Fibrin zur Entfernung des beigemengten Paraglobulins mit Kochsalzlösung behandelt hat.

1) Pflüger's Archiv. Bd. VII. S. 382. 1873.

Aber nicht blos einfach auf Grund der berechneten Formel erschliessen lässt sich die Zusammensetzung des Blutfibrins aus genuinem Fibrin und Paraglobulin, sondern letzteres kann auch direct aus jenem gewonnen werden, wie es die unter Hoppe-Seylers Leitung von Otto[1]) ausgeführten Untersuchungen unzweideutig ergeben.

Otto liess ausgewaschenes Blutfibrin mit einem wässrigen Auszug von Rindspankreas bei gewöhnlicher Temperatur, unter vollständigem Ausschluss der Fäulniss durch Zusatz von Aether, so lange stehen, bis alles Fibrin gelöst war, sättigte darauf die filtrirte Flüssigkeit mit Magnesiumsulfat, löste den mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung ausgewachsenen Niederschlag in wenig Wasser und fällte durch längeres Einleiten von Kohlensäure. Nach dem Auswaschen des Niederschlages mit Wasser und Alkohol erhielt er eine Eiweisssubstanz, deren sämmtliche Reactionen denen des Serumglobulins (Paraglobulins) völlig gleich waren.

Die Analyse von zwei verschiedenen Präparaten gab die folgende procentische Zusammensetzung:

	I.	II.	Mittel
C	53,08	53,27	53,17
H	7,23	7,35	7,29
N	15,69	15,91	15,80
S	1,17	—	1,17

Diesen Zahlen entspricht die Formel:

$$C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38}$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,06	53,17
H	6,87	7,29
N	15,87	15,80
S	1,20	1,17

Sie stimmt, bis auf eine unerhebliche Abweichung im Wasserstoffgehalt, gut zu den gefundenen Zahlen und enthält nur $^1/_2 H_2O$ weniger als die oben mitgetheilte Paraglobulinformel, so dass sie als identisch mit dieser angesehen werden darf.

Die Pankreasverdauung bei gewöhnlicher Temperatur hat also das Fibrin gespalten, aber das dabei frei gewordene Paraglobulin, welches nach Kühne und Chittenden[2]) „ausserordentlich schwer verdaulich“ ist, wenigstens theilweise unverändert gelassen.

Die Verbindung des Fibrins mit dem Paraglobulin scheint allerdings nur unter bestimmten, noch nicht in allen Einzelnheiten festgestellten Bedingungen zu stande zu kommen. Bei gleichem Paraglo-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VIII. S. 129. 1884.

2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 411. 1886.

bulingehalt der gerinnenden Flüssigkeiten wird nach Al. Schmidt[1]) die Fibrinmenge durch einen zunehmenden Kochsalzzusatz zuerst erhöht und dann vermindert. Als die Kochsalzmenge 1 Proc. erreichte, war die Fibrinmenge in der paraglobulinhaltigen Gerinnungsflüssigkeit geringer, als ohne Kochsalzzusatz.

Frederiske[2]) fand in seinen Versuchen mit Gerinnungsflüssigkeiten, welche Fibrinogen, Fibrinferment oder statt dessen Nucleoalbumin, ferner Chlornatrium und Chlorcalcium enthielten, die gleichen Mengen Fibrin nach Paraglobulinzusatz wie ohne diesen. Offenbar ist in diesem Falle der Salzgehalt der Gerinnungsflüssigkeiten so gross gewesen, dass er, wie in den oben angeführten Versuchen von Al. Schmidt, das Zustandekommen der Verbindung von Fibrin mit Globulin verhindert, nicht aber die fermentative Spaltung des Fibrinogens aufgehoben hat.

Al. Schmidt[3]) stellte ferner fest, dass, während eine gegebene Menge Paraglobulin zu einer Fibrinvermehrung führt, übergrosse Mengen davon im Gegentheil in gewissem Sinne die Faserstoffgerinnung hemmen; es erfolge dann eine Ausscheidung „unfertigen Farbstoffs." Nach grossen Zusätzen von „Cytoglobin, Präglobulin und Paraglobulin" nimmt der Faserstoff eine „leimartige" Beschaffenheit an.[4]) Nach Zusatz von viel Paraglobulin zu einer Fibrinogenlösung beobachtete Hammarsten[5]), dass die entstehenden, reichlichen und voluminösen Fibrinmassen sich nach 8—20 Stunden wieder auflösten. Nach Al. Schmidt[6]), der diese Erfahrung bestätigt, handelt es sich dabei nicht um die Wiederauflösung des gebildeten Faserstoffes durch die fibrinlösende Wirkung des Paraglobulins, wie Hammarsten annimmt, sondern nur um eine durch die zu grossen Paraglobulinmengen gehemmte Faserstoffbildung, also um die Ausscheidung eines „unfertigen" Farbstoffes, der natürlich viel leichter dem Zerfall und der Auflösung unterliege, als der ausgebildete Faserstoff.

Die Annahme eines „unfertigen Faserstoffes" steht aber mit der Bildung des letzteren durch Spaltung des Fibrinogens nicht in Einklang. Denn entweder erfolgt die Spaltung, und dann entsteht gleich fertiges Fibrin, oder sie bleibt aus, und dann kann überhaupt keinerlei Fibrin auftreten. Wohl aber ist es denkbar, dass das Fibrin sich

1) Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden, 1895. S. 155.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. XIX. S. 143. 1894.
3) Weitere Beiträge zur Blutlehre etc. S. 162.
4) Al. Schmidt, a. a. O. S. 150.
5) Pflüger's Archiv. Bd. XXX. S. 451. 1883.
6) a. a. O. S. 163.

mit dem Paraglobulin in verschiedenen Verhältnissen verbindet, und dass die Verbindung mit viel Paraglobulin jene von Schmidt beschriebene unfertige, leimartige Beschaffenheit hat und sich, nach der oben angeführten Beobachtung von Hammarsten, beim Stehen in der paraglobulinhaltigen Mutterlauge wieder auflöst.

So stehen alle bekannten Thatsachen mit der Annahme einer Verbindung von reinem Fibrinogenfibrin mit Paraglobulin völlig in Einklang oder widersprechen ihr wenigstens nicht. Die Bindung beider Componenten ist vielleicht nur eine lockere und wird möglicher Weise schon durch geringfügigere Eingriffe, wie längere Einwirkung geeigneter Salzlösungen, wieder aufgehoben. Darüber müssen indessen weitere Untersuchungen Aufschluss geben.

6. Ueber die Zusammensetzung der Fibrin-Albumosen oder Fibrinosen.

Die Albumosen, die man nach dem Vorgange von Schmidt-Mülheim (1880) auch Propeptone und neuerdings Proteosen (Chittenden, 1890) genannt hat, sind intermediäre Verdauungsproducte der Eiweisskörper, die den Uebergang von den letzteren zu den Peptonen bilden, sich, wie ihre löslichen Muttersubstanzen, durch Sättigen ihrer wässrigen oder salzhaltigen neutralen Lösungen mit Ammoniumsulfat vollständig ausfällen lassen, was die Peptone nicht thun, und weder durch Hitze noch durch Alkohol coagulirt werden. Nach der Abstammung von den verschiedenen Eiweissstoffen werden die Albumosen von Kühne und Chittenden speciell als Fibrinosen, Globulosen, Myosinosen u. s. w. bezeichnet. Nach den Löslichkeitsverhältnissen in reinem und salzhaltigem Wasser und in verdünnter Salzsäure, sowie nach der Fällbarkeit durch Kochsalz aus neutralen oder sauren Lösungen unterscheiden die genannten Autoren noch Proto- Hetro- Deutero- und Dysalbumosen. Die von ihnen früher unter dem Namen Hemialbumosen beschriebenen Producte sind theils Gemenge der eben aufgezählten Albumosen, theils selbständige Substanzen, wie weiter unten gezeigt werden wird.

Zur Darstellung der Fibrinosen verwandten Kühne und Chittenden[1]) entweder Fibrin, welches sie der Verdauung durch Pepsin-Salzsäure (Magenextract) unterwarfen, oder das sog. Witte'sche Pepton, welches aus eben in der Pepsinlösung zergangenem Fibrin besteht. In Bezug auf die Einzelheiten bei der Darstellung, Reinigung, Trocknung und Analyse der Präparate sei auf die Originalarbeiten

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XX. S. 11. 1884.

verwiesen. Zur Orintierung genügt die nachstehende schematische Uebersicht des von den genannten Autoren zur Trennung der einzelnen Substanzen eingeschlagenen Verfahrens.

Fibrin.

Die saure Lösung des verdauten Fibrins wird mit Natronwasser bis zur eben bemerkbaren alkalischen Reaction neutralisirt.

- Neutralisationsproduct gefällt.
- Das Filtrat von dem Neutralisationspräcipitat wird mit NaCl gesättigt; Niederschlag.
  - Der Niederschlag, welcher Proto-, Dys- und Heterofibrinose enthält, wird mit Wasser behandelt.
    - **Dysfibrinose** bleibt ungelöst zurück und wird durch Waschen mit Wasser und NaCl von 5 Proc., Lösen in HCl v. 0,2 Proc., Fällen durch Neutralisiren und Auswaschen gereinigt.
    - Die salzhaltige Lösung wird bis zum Verschwinden der Cl-Reaction dialysirt.
      - Die **Heterofibrinose** scheidet sich als gummiartige Masse aus. Durch Auflösen in NaCl von 5—10 Proc., Ausfällen mit Steinsalz und Dialysiren gereinigt.
      - Die **Protofibrinose** bleibt in der dialysirten, salzfreien Flüssigkeit gelöst. Durch Salz 4 mal wieder ausgeschieden. Schliesslich durch Alkohol gefällt.
  - Das Filtrat vom NaCl-Niederschlag wird mit salzgesättigter Essigsäure angesäuert, wodurch **Deuterofibrinose** gefällt wird.

1. Protofibrinose. Es wurden fünf gesondert dargestellte Präparate, A bis E, analysirt und von jedem derselben 2—3 C-, H- und N-Bestimmungen ausgeführt. Die nachstehenden Zahlen sind die Mittel für die einzelnen Präparate.

	A.	B.	C.	D.	E.	Gesammtmittel
C	50,89	50,39	50,54	[51,50]	50,55	50,59
H	6,83	6,74	6,69	6,80	6,85	6,78
N	17,12	17,12	17,34	17,13	17,01	17,14
S	1,17	1,07	1,17	0,94	1,07	1,08

Der nach diesen Zahlen berechneten schwefelfreien Formel $C_{31}H_{53\frac{1}{3}}N_{10}O_{12\frac{2}{3}}$ entspricht die Grundformel:

(8) $$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,74	50,59
H	6,63	6,78
N	17,41	17,14
G	1,32	1,08

Die $5H_2O$ sind nur deshalb getrennt von der übrigen Formel aufgeführt, um, wie sich später zeigen wird, die Beziehungen zu den Formeln anderer Präparate deutlicher hervortreten zu lassen.

2. Heterofibrinose. Von ihr ist nur ein Präparat analysirt worden, welches folgende Zahlen gab:

				Gesammtmittel
C	50,64	50,70	50,88	50,74
H	6,67	6,69	6,79	6,72
N	17,17	17,13	—	17,15
S	1,17	1,16	—	1,17

Nach diesen Zahlen hat die Heterofibrinose die gleiche Grundformel, wie die Protofibrinose:

(9) $$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,74	50,74
H	6,63	6,72
N	17,41	17,15
S	1,32	1,17

Bei der Berechnung dieser Formel, sowie in einzelnen anderen Fällen, ist die Anzahl der H-Atome so gewählt, dass sie mit der anderer gleichartiger Formeln möglichst übereinstimmte, ohne dass dabei die gefundenen Procentzahlen des H willkürlich behandelt zu werden brauchten.

3. Deuterofibrinose. Von zwei aus „Witte'schem Pepton" gesondert dargestellten Präparaten, F und G sind je 3 C- und H- und je 2 N-Bestimmungen ausgeführt, die für jedes Präparat die folgenden Mittelwerthe gaben.

	F.	G.	Mittel
C	50,47	50,84	50,65
H	6,81	6,85	6,83
N	17,20	17,14	17,17
S	0,87	1,07	0,97

Abgesehen vom Schwefel, der im Mittel um rund 0,3 Proc. zu niedrig gefunden ist, haben wir es hier mit derselben procentischen Zusammensetzung zu thun, wie bei den vorigen beiden Präparaten, so dass der Deuterofibrinose die gleiche Grundformel zukommt, wie jenen:

(10) $$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,74	50,65
H	6,63	6,83
N	17,41	17,17
S	1,32	0,97

4. Dysfibrinose. Obgleich die bei der Analyse nur eines Präparates gefundenen mittleren Werthe denen der drei vorigen Fibrinosen sehr nahe stehen, so stimmen sie doch besser zu einer

kohlenstoffreicheren Formel, als die Berechnung für jene ergab. Wir gelangen daher zu der Grundformel:

(11) $C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 4H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	51,05	50,88
H	6,64	6,89
N	17,01	17,08
S	1,29	1,23

Die gleiche Zusammensetzung hat die „Dysproteose", welche Chittenden [1]) durch Verdauung des Fibrins mittelst einer sauren Lösung des aus dem Ananassaft dargestellten peptischen Formentes Bromelin erhalten hat. Gefunden wurden: C 50,96; H 6,82; N 16,80.

In einer früheren Arbeit untersuchten Kühne und Chittenden [2]) einerseits die bei schwacher und andererseits die bei starker Pepsinverdauung entstehenden Fibrinalbumosen. Bei der intensiven Pepsinverdauung wurde das vorher durch Salssäure von 0,2 Proc. zur Quellung gebrachte Fibrin mit viel Magenauszug, welcher 0,5 Proc. HCl enthielt, eine ganze Stunde bei 40° C. erhalten, obgleich die Auflösung des Fibrins schon nach weniger als 15 Minuten beendet war. Dabei waren bereits reichliche Mengen von Pepton entstanden (Amphopepton).

Die Darstellung der Verdauungsproducte veranschaulicht das folgende Schema:

Fibrin.

Die verdaute, saure Flüssigkeit bis zur schwach alkalischen Reaction neutralisirt.

<table>
<tr><td colspan="2">Neutralisationsniederschlag (Antialbumose) mit kaltem Wasser gewaschen, in HCl von 0,2 Proc. bei 40° gelöst, mit Magensaft gründlich verdaut, Verdauungsflüssigkeit neutralisirt.</td><td colspan="4">Filtrat vom Neutralisationsniederschlag mit Essigsäure angesäuert, gekocht, filtrirt, zum Syrup eingedampft, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag mit kaltem Wasser extrahirt.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Neutralisationsniederschlag mit Soda u. Trypsin verdaut, dann mit Essigsäure neutralisirt: der Niederschlag verhält sich wie Antialbumid.</td><td rowspan="2">Flüssigkeit dialysirt, mit Alkohol gefällt: Antipepton.</td><td colspan="2">Die ungelöste Masse abfiltrirt, mit kaltem Wasser gewaschen, darauf mit Wasser ausgekocht.</td><td colspan="2">Die wässrige Lösung des Alkoholniederschlages mit festem NaCl und Essigsäure behandelt.</td></tr>
<tr><td>In heissem Wasser gelöste Substanz durch Alkohol gefällt: A. in kaltem Wasser unlösliche Hemialbumose.</td><td>In heissem Wasser ungelöst gebliebene gummiartige Masse nicht weiter untersucht.</td><td>Niederschlag z. Entfernung von Pepton mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, in Wasser gelöst, dialysirt, eingedampft, mit Alkohol gefällt: B. lösliche Hemialbumose.</td><td>Die vom Niederschlag getrennte Flüssigkeit auf Amphopepton verarbeitet.</td></tr>
</table>

1) Maly's Jahresber. f. Thierchemie. Bd. XXV. f. d. J. 1895. S. 23.

2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 183. 1883.

Bei der Analyse eines Präparats der in kaltem Wasser unlöslichen Hemialbumose (A) wurden folgende Zahlen erhalten:

			Mittel
C	49,80	49,83	49,82
H	6,74	6,75	6,74
N	17,13	17,08	17,10
S	1,36	—	1,36

Aus ihnen berechnet sich mit Bezug auf die vorigen Formeln die schwefelfreie Formel $C_{31}H_{54^2/_3}N_{10}O_{13^1/_3}$, und es ist die Grundformel dieser unlöslichen Hemialbumose (A):

(12) $$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 7H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,00	49,82
H	6,69	6,74
N	17,15	17,10
S	1,30	1,36

Die lösliche Hemialbumose (B) von der intensiven Magenverdauung des Fibrins besteht der Darstellung nach wahrscheinlich aus Protoalbumose. Bei der Analyse wurden erhalten:

					Mittel
C	50,29	50,49	50,48	50,34	50,40
H	6,60	6,79	6,69	6,68	6,69
N	17,39	17,34	—	—	17,36

Diese Zahlen geben die schwefelfreie Formel der Protofibrinose und der beiden anderen Fibrinosen von gleicher Zusammensetzung. Man kann wohl, trotz der fehlenden S-Bestimmung, für diese lösliche Hemialbumose die gleiche Grundformel annehmen, wie für jene.

(13) $$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,74	50,40
H	6,63	6,69
N	17,41	17,36

Bei der Untersuchung der Producte der schwachen Pepsinverdauung des Fibrins verfuhren Kühn und Chittenden nach folgendem Schema:

Fibrin.

Zwei Portionen mit wenig Magenextract in 18 und 35 Min. gelöst; saure Lösung bis zur schwach alkalischen Reaction neutralisirt. Niederschlag von beiden Portionen vereinigt.

Neutralisationspräcipitat, Antialbumose, Hemialbumose und Syntonin enthaltend, wird erst mit kaltem Wasser gewaschen (wenig Hemialbumose gelöst) und dann 2 Tage mit 2 l Wasser von 30° extrahirt. Die erhaltene Lösung wird eingedampft, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag in kochendem Wasser gelöst, heiss filtrirt; beim Erkalten schied sich **Hemialbumose I** ab.

Filtrat von dem Neutralisationspräcipitat concentrirt, mit Alkohol gefällt, Niederschlag mit kaltem Wasser ausgelaugt, in kochendem Wasser gelöst, nach Zusatz von etwas Alkohol in der Kälte ausschieden:

Hemialbumose II.

Aus der Hemialbumose durch Erwärmen mit Schwefelsäure von 0,2 Proc. 12 Stunlang auf 100° erhalten: Hemipepton und ausserdem schwarzer Niederschlag, Leucin und Tyrosin.

Die Hemialbumose I, von der ein Präparat analysirt wurde, gab die nachstehenden Zahlen:

				Mittel
C	51,12	51,16	51,13	51,14
H	6,63	6,73	6,65	6,67
N	16,86	16,86	—	16,86

Obgleich eine S-Bestimmung fehlt, so lässt sich doch annehmen, dass auch diese Fibrinalbumose eine den übrigen entsprechende Grundformel hat, welche dann folgende ist:

(14) $C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 3^1/_2 H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	51,24	51,14
H	6,62	6,67
N	17,08	16,86

Die Hemialbumose II „aus der neutralisirten Verdauungsflüssigkeit“[1]), von welcher ein Präparat analysirt wurde, ist stickstoffärmer, also relativ kohlenstoffreicher als das vorige Verdauungsproduct, wie die nachstehenden Werthe zeigen.

				Mittel
C	51,19	51,23	51,26	51,23
H	6,80	6,77	6,85	6,81
N	15,98	16,03	—	16,00

Wegen der fehlenden S-Bestimmung ist die Grundformel für diese Fibrinose unter der gleichen Voraussetzung berechnet, wie für das vorstehende Präparat. Sie ist dann:

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 191. 1883.

(15) $C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	51,37	51,23
H	6,82	6,81
N	16,19	16,00

Ausser Kühne und Chittenden hat noch Herth[1]) aus verdautem Fibrin oder aus Witte'schem Pepton (vergl. oben S. 17) Hemialbumosen dargestellt und analysirt. Er fällte die letzteren durch Kochsalz und Salzsäure in Form von „Säurealbumose," reinigte sie durch Umfällen, neutralisirte die concentrirte Lösung derselben und unterwarf sie der Dialyse. Dabei entstand ein Niederschlag, der auf dem Wasserbade mit Wasser digerirt, mit Kochsalzlösung von 5% und mit Wasser ausgewaschen wurde. Dieses Präparat bildete die in Wasser und Kochsalzlösung unlösliche, in Säuren lösliche Hemialbumose.

Die im Dialysator zurückbleibende, von dieser Hemialbumose getrennte Flüssigkeit reagirt jetzt alkalisch; sie wird neutralisirt und von Neuem dialysirt. Die Lösung, aus der sich bei der Dialyse nichts weiter ausschied, wurde eingeengt und mit Alkohol gefüllt. In dieser Weise wurde die lösliche Hemialbumose erhalten.

1. Von der in Wasser und Salzlösung unlöslichen Hemialbumose analysirte Herth zwei Präparate und erhielt folgende Zahlen:

	I.	I.	I.	II.	II.	Mittel
C	52,30	52,50	52,14	52,45	52,30	52,36
H	6,67	6,80	6,90	6,85	6,80	6,80
N	17,80	17,90	—	17,67	17,60	17,74
S	1,31	—	—	1,15	—	1,23

Aus dem Mittel dieser Zahlen ergiebt sich die Grundformel:

(16) $C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	52,50	52,36
H	6,52	6,80
N	18,01	17,74
S	1,37	1,23

Diese Hemialbumose hat also, abgesehen von dem geringen Wassergehalt, die gleiche Zusammensetzung wie die Proto-, Hetero- und Deuterofibrinose und die Hemialbumosen A und B (vergl. die Formeln 8, 9, 10, 12 und 13).

---

1) Untersuchungen über die Hemialbumose oder das Propepton. Monatshefte für Chemie. V. S. 266. 1885.



Von der löslichen Hemialbumose analysirte Herth nur ein Präparat und erhielt die folgenden Werthe:

				Mittel
C	52,40	52,20	—	52,30
H	6,76	6,87	—	6,81
N	17,16	17,50	17,23	17,30

Unter der Voraussetzung, dass auch in diesem Falle der S-Gehalt, der nicht bestimmt ist, dem der übrigen Fibrinkörper entspricht, ist die Grundformel dieser löslichen Hemialbumose von Herth:

(17) $$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + {}^1/_2H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,39	52,30
H	6,52	6,81
N	17,46	17,30

Diese Hemialbumose gehört also ihrer Zusammensetzung nach der gleichen Kategorie von Fibrinosen an, wie die Hemialbumose I und die Dysfibrinose (vergl. Formel 14 und 11). Ihnen schliesst sich ein Product der Trypsinverdauung an.

Bei der oben (S. 15) erwähnten schwachen Pankreasverdauung des Fibrins, welche das Globulin lieferte, erhielt Otto auch eine, von ihm als Propepton bezeichnete, Fibrinose. Nach der Entfernung des Paraglobulins in der oben angegebenen Weise durch Magnesiumsulfat fällte Otto das Propepton aus der Flüssigkeit durch Steinsalz und Salzsäure aus und reinigte es durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol.

Bei der Analyse zweier Präparate ergaben sich folgende Zahlen:

			Mittel
C	50,52	50,68	50,60
H	6,88	6,67	6,77
N	16,88	16,92	16,90

Nehmen wir den Schwefelgehalt, der nicht bestimmt ist, gleich dem der übrigen Fibrinkörper an, so geben die gefundenen Werthe für diese Trypsinfibrinose die Grundformel:

(18) $$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 5H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,68	50,60
H	6,67	6,77
N	16,89	16,90

Für die Beurtheilung der Fibrinosen kommt es weiter darauf an, auch die Formeln der Peptone des Fibrins aus ihrer procentischen Zusammensetzung zu berechnen.



7. Ueber die Zusammensetzung der Fibrinpeptone der Pepsinverdauung.

Die Analysen von Fibrinpeptonen sind nicht zahlreich, und selbst von diesen wenigen ist nur ein Theil brauchbar. Kühne und Chittenden[1]) analysirten ein Amphopepton, welches, da es mit gewöhnlichem Magensaft hergestellt war, „Mucinpepton" enthielt und deshalb nicht in Betracht kommt. Das von ihnen mit Hülfe von gereinigtem Pepsin dargestellte Amphopepton wurde zur Entfernung des Ammonsulfats mit Barythydrat gekocht.[2]) Da das letztere unter diesen Umständen die Eiweisskörper leicht weiter spaltet, so kann ein in dieser Weise erhaltenes Product nicht als genuines Pepton angesehen werden. Doch bleiben von den von Kühne und Chittenden analysirten Peptonen noch zwei übrig, die Berücksichtigung verdienen. Es sind das Amphopepton von der intensiven Pepsinverdauung (vergl. das Darstellungsschema oben S. 20) und das aus der Antialbumose gewonnene Antipepton (vergl. dasselbe Schema).

Maly's[3]) Pepton bestand aus einem Gemenge von Fibrinosen und Peptonen. Er neutralisirte die Verdauungsflüssigkeit mit Natriumcarbonat, erhitzte sie zum Sieden, entfernte die Salze durch Dialyse, engte die filtrirte Flüssigkeit zum Syrup ein und gewann durch Fällen mit Alkohol verschiedene Fractionen von Pepton. Maly hebt ausdrücklich hervor, dass die von ihm analysirten ersten 3 Fractionen durch Ferrocyankalium und Essigsäure mehr oder weniger getrübt wurden, die letzte, vierte, aber nicht mehr. Von dieser hat er nur eine C- und H-Bestimmung ausgeführt. Nach der Darstellung müssen die ersten Fractionen mehr Fibrinose als Pepton enthalten haben. Daher ist auch dieses Maly'sche Pepton nicht zu verwerthen.

Kossel[4]) fällte einen Theil des von ihm durch starke Pepsinverdauung erhaltenen Peptons als Silberverbindung und zersetzte diese dann mit Schwefelwasserstoff. Das Verdauungsproduct scheint dadurch Veränderungen erlitten zu haben. Eine von ihm aus derselben Verdauungsflüssigkeit dargestellte Chlorcalciumverbindung wird weiter unten Berücksichtigung finden. Später hat Kossel[5]) an einem Präparat nur den C und H bestimmt.

Ausserdem gehören nur noch die von Möhlenfeld und von Henninger untersuchten Peptone hierher.

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 427. 1886.
2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 430. 1886.
3) Pflüger's Archiv. Bd. IX. S. 595—599. 1874.
4) Pflüger's Archiv. Bd. XIII. S. 314. 1876.
5) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. III. S. 58. 1879.

1. Das **Amphopepton**, das nach Kühne und Chittenden[1]) aus Hemi- und Antipepton zusammengesetzt ist, wurde von ihnen aus der durch Sättigen mit Chlornatrium von den Albumosen befreiten Flüssigkeit gewonnen (vgl. das Darstellungsschema oben S. 20) Nach der Entfernung des Chlornatriums durch Dialyse und nach dem Concentriren der verdünnten Lösung wurde das Pepton mit Alkohol gefällt. Eine Lösung davon gab mit Ferrocyankalium und Essigsäure keine Spur einer Trübung. Mit Trypsin verdaut lieferte es Leucin, Tyrosin und Antipepton.

Bei der Analyse wurden die nachstehenden Werthe gefunden:

				Mittel
C	49,44	49,48	49,48	49,47
H	6,87	6,80	6,80	6,82
N	15,81	15,79	15,79	15,80
S	1,23	—	—	1,23

Die aus diesen Zahlen berechnete Grundformel des Amphopeptons ist:

(19) $C_{108}H_{178}N_{30}SO_{43}$

	Berechnet	Gefunden
C	49,57	49,47
H	6,80	6,82
N	16,06	15,80
S	1,22	1,23

Dem Amphopepton scheint sich hinsichtlich der Zusammensetzung die von Chittenden durch Bromelinverdauung (vergl. oben S. 20) aus Fibrin erhaltene „Protoproteose“ anzuschliessen. Ihre Grundformel ist:

$C_{108}H_{164}N_{30}SO_{36}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,09	51,89
H	6,59	6,75
N	16,88	16,87

Die „Protoproteose“ enthält $7H_2O$ weniger als das Amphopepton und hat vielleicht deshalb den Albumosen-Charakter beibehalten.

2. Das **Antipepton** erhielten Kühne und Chittenden[2]) aus der bei intensiver Pepsinverdauung entstandenen Antialbumose durch starke Einwirkung von Magenauszug (vergl. das Darstellungsschema oben S. 20). Dieses Pepton wurde durch alkalische Trypsinverdauung nicht verändert, denn selbst nach achttägigem Digeriren konnte in der Mischung nur unverändertes Pepton, ohne jede Spur von Leucin

---

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 193. 1883.
2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 196. 1883.

oder Tyrosin nachgewiesen werden. Von dem Präparat liegt nur eine Analyse vor, deren Resultate zu folgender **Grundformel** führen:

$$C_{108}H_{158}N_{30}SO_{37} + 8H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	49,05	48,94
H	6,58	6,65
N	15,89	15,89
S	1,21	1,35

Es erscheint indess, in Hinsicht auf die sonstige Uebereinstimmung dieser Formel mit der des Amphopeptons, wahrscheinlich, dass der H um 0,2—0,3 Proc. zu niedrig gefunden ist, und dass die **Zusammensetzung dieses Antipeptons** durch nachstehende Formel ausgedrückt werden muss, die sich von der des Amphopeptons nur durch einen etwas höheren Wassergehalt unterscheidet.

(20) $$C_{108}H_{178}N_{30}SO_{43} + 1^1/_2 H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	49,07	48,94
H	6,85	6,65
N	15,90	15,89
S	1,21	1,35

3. Das **Fibrinpepton**, welches **Möhlenfeld**[1]) unter **Hoppe-Seyler's** Leitung untersuchte, war aus Ochsenblutfibrin nach einem ziemlich umständlichen Verfahren dargestellt. Verdauung des Fibrins mit einem Auszug von Schweinsmagen während 30—40 Stunden bei 37—40° C., Filtriren, Neutralisiren des Filtrates mit Barytwasser, Kochen, Klären durch Stehenlassen, Eindampfen, Fällen mit Alkohol, Lösen des Niederschlages in Wasser, Entfernen des Baryums mit Schwefelsäure, Behandeln mit Silberoxyd, Klären durch Alkoholzusatz und Abfiltriren der Flüssigkeit vom Niederschlag, Behandeln des alkoholischen Filtrates mit H_2S, Eindampfen unter Einleiten von **Wasserstoff**, um Schwefelabscheidung zu vermeiden, Eindampfen, Fällen mit Alkohol; Ferrocyankalium und Essigsäure bewirken keine Trübung.

Bei der Analyse wurden gefunden:

				Mittel
C	47,72	47,64	47,76	47,71
H	8,42	8,44	8,25	8,37
N	15,33	15,46	—	15,40
S	0,89	—	—	0,89

1) Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 381. 1872.

Die schwefelfreie Formel ist nach diesen Zahlen $C_{36}H_{74}N_{10}O_{16}$; von dieser nehmen wir für die Grundformel, trotz des etwas zu niedrigen S-Gehaltes, wie bei den übrigen Stoffen der Fibringruppe das Dreifache:

(21) $C_{108}H_{216}N_{30}SO_{43} + 3H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	47,89	47,71
H	8,20	8,37
N	15,52	15,40
S	1,18	0,89

Die Uebereinstimmung dieser Formel mit denen des Ampho- und Antipeptons ist unverkennbar. Nur der H zeigt eine ausserordentlich grosse Abweichung. Sein Procentgehalt und dem entsprechend seine Atomzahlen erreichen einen Betrag, wie er bei Eiweissstoffen sonst nicht vorkommt. Es unterliegt daher keinem Zweifel, da Analysenfehler von dieser Grösse nicht anzunehmen sind, dass das Pepton beim Behandeln mit H_2S, wie es bei seiner Darstellung geschehen ist, H aufgenommen hat, und dass wir es also mit einem hydrirten Pepton zu thun haben.

4. Henninger[1]) stellte sein Fibrinpepton durch Verdauung mit Pepsin-Schwefelsäure dar und reinigte es durch wiederholte fractionirte Fällung mit Alkohol in der Weise, dass er die untere Schicht der Fällung entfernte und die obere weiter fällte. Dieses wiederholte er mehrere Male. Bei dieser Art der Fractionirung blieben die Albumosen sicherlich in der unteren Schicht und wurden entfernt, so dass Henninger, im Gegensatz zu Maly, schliesslich in der That Pepton erhalten und analysirt hat. Der Schwefel wurde nicht bestimmt, die übrigen Zahlen stimmen zu der Grundformel:

(22) $C_{108}H_{174}N_{30}SO_{37}$

	Berechnet	Gefunden
C	51,55	51,43
H	6,92	7,06
N	16,70	16,66

5. Kossel[2]) setzte die Pepsinverdauung des Fibrins so lange fort, bis nur noch eine geringe Trübung mit Essigsäure und Ferrocyankalium eintrat, also bis das Fibrin fast vollständig in Pepton umgewandelt war, was 2—8 Tage dauerte. Fäulniss wurde vermieden. Die mit Baryt neutralisirten und eingeengten Flüssigkeiten

1) Compt. rend. t. LXXXVI. Nr. 22 und 23. 1878.
2) Pflüger's Archiv. Bd. XIII. S. 313. 1876.

wurden mit Alkohol gefällt, die erhaltene Baryumpeptonverbindung durch Schwefelsäure vom Baryum befreit, dann durch Digeriren mit Calciumcarbonat in die Calciumverbindung übergeführt und diese durch wiederholtes Fällen mit Alkohol aus der wässerigen Lösung gereinigt.

Diese Verbindung, die als salzsaures Calciumpeptonat angesehen werden kann, gab bei der Analyse die nachstehenden Zahlen:

					Mittel
C	45,13	44,99	45,33	—	45,15
H	6,18	6,24	6,77	6,26	6,36
Ca	5,68	—	—	—	5,68
N	13,96	—	—	—	13,96
S	0,99	1,15	—	—	1,07
Cl	2,34	—	—	—	2,34

Von den verschiedenen, einander nahe stehenden Formeln, die aus diesen Zahlen abgeleitet werden können, stimmt die eine bis auf den weit höheren Wassergehalt mit der Grundformel der Hemialbumose II (15) überein und kommt deshalb vor allen in Betracht.

$$C_{111}H_{168}Ca_{4}N_{30}SO_{39} + 2HCl + 8H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	45,10	45,15
H	6,29	6,36
Ca	5,41	5,68
N	14,22	13,96
S	1,08	1,07
Cl	2,40	2,34

Die Grundformel dieses Fibrinpeptons ist nach dieser Berechnung:

(23) $$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + 8H_2O$$

Die gleiche Zusammensetzung hat eine chlor- und calciumhaltige Verbindung, welche Otto aus einem durch Pankreasverdauung gewonnene Fibrinpepton in der weiter unten angegebenen Weise darstellte.

3. Ueber die Zusammensetzung der bei der Trypsinverdauung entstehenden Fibrinpeptone.

Als allgemeines Resultat der bisherigen Untersuchungen ergiebt sich hinsichtlich der Zusammensetzung dieser Peptone, dass man zwei Kategorien derselben unterscheiden muss.

Die der ersten Kategorie stimmen im Wesentlichen mit den Peptonen der Pepsinverdauung überein. Die zweite Kategorie um-

fasst solche Verdauungsproducte, die namentlich durch Abspaltung von Leucin und Tyrosin weitere Veränderungen erfahren haben und dabei meist auf verschiedenen Stufen einer solchen Umbildung infolge der Unterbrechung der Verdauung stehen geblieben sind. Hierher gehören insbesondere die sogenannten Drüsenpeptone.

Die Peptone der ersten Kategorie sind bisher nur durch das von Otto[1]) analysirte Fibrinpepton der Pankreasverdauung vertreten. Er befreite die Verdauungsflüssigkeit durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure und durch Kochen unter Zusatz von etwas Natriumacetat und Eisenchlorid vollständig vom Globulin (vergl. oben S. 15) und vom Propepton oder der Fibrinose (vergl. oben S. 24), so dass Essigsäure und Ferrocyankalium keine Spur eines Niederschlages hervorbrachten, fällte dann das Filtrat mit Phosphorwolframsäure, zerlegte den Niederschlag in der bekannten Weise mit Baryt und reinigte das frei gemachte Pepton durch wiederholtes Fällen seiner wässrigen Lösungen mit Alkohol.

Die Analyse von vier verschiedenen Präparaten gab folgende Zahlen:

	I.	II.	III.	IV.	Mittel
C	50,08	50,12	49,88	49,93	50,00
H	6,77	6,82	6,78	6,88	6,81
N	15,82	15,71	15,97	—	15,83
S	1,08	0,97	1,13	—	1,06

Die zu den gefundenen Werthen am genauesten stimmende, den übrigen Fibrinkörpern entsprechende Grundformel ist:

$$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + 4H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,15	50,00
H	6,92	6,81
N	15,81	15,83
S	1,20	1,06

Otto stellte ferner durch Fällen einer concentrirten Lösung des Peptons mit Chlorcalcium und Alkohol eine calcium- und chlorhaltige Verbindung dar, für welche sich nach den von ihm gefundenen Analysenzahlen die gleiche Zusammensetzung berechnet, wie für die entsprechende Verbindung von Kossel (vergl. umstehend S. 29).

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. VIII. S. 135. 1884.



$$C_{111}H_{168}Ca_4N_{30}SO_{39} + 2HCl + 8H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	45,10	45,08
H	6,29	6,65
Ca	5,41	5,58
N	14,22	13,91
S	1,08	0,96
Cl	2,40	2,46

Nach diesen Berechnungen hat dieses Trypsinpepton von Otto im freien Zustande die Zusammensetzung

(24) $$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + 8H_2O$$

Die Calciumverbindung enthält, gleich der von Kossel analysirten, $8H_2O$. Dass der H der Otto'schen Calciumverbindung etwa um 2 Proc. höher, der der freien Substanz um ebensoviel niedriger gefunden ist, als eine völlig befriedigende Uebereinstimmung mit den berechneten Werthen verlangt, ist ohne Belang, da solche Abweichungen beim H etwas ganz Gewöhnliches sind.

Es ist bereits oben hervorgehoben worden, dass die von Kossel für die chlorhaltige Calciumverbindung gefundenen Analysenzahlen verschiedene Formeln zulassen. Dieses gilt daher auch für das Pepton von Otto. Von den Formeln mit etwas höherem C-Gehalt kommt die folgende in Betracht.

$$C_{114}H_{166}Ca_4N_{30}SO_{39} + 2HCl + 10H_2O$$

	Ber.	Gef. (Kossel)	Gef. (Otto)
C	45,25	45,15	45,08
H	6,21	6,36	6,65
Ca	5,29	5,68	5,58
N	13,89	13,96	13,91
S	1,05	1,07	0,96
Cl	2,34	2,34	2,46

Nach dieser Berechnung hätten beide Peptone die Zusammensetzung:

(25) $$C_{114}H_{174}N_{30}SO_{39} + 10H_2O.$$

Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass beide verschieden sind. Dass das von Otto C_{111} und das von Kossel C_{111} enthält. Wir kommen weiter unten darauf noch zurück.

Von den tryptischen Fibrinpeptonen der zweiten Kategorie verdient nur das Antipepton E von Kühne und Chittenden[1]) besondere Berücksichtigung, weil es durch Fällung mit Phosphorwolframsäure gewonnen ist und deshalb kein Leucin und Tyrosin enthalten konnte, während die beiden genannten Autoren ihre Antipeptone C und D, sowie Kistianowsky[2]) sein Pankreas-

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 440. 1886.

2) Pflüger's Archiv. Bd. IX. S. 450. 1874.

pepton nur durch wiederholte Alkoholfällung von den Amidosäuren zu befreien suchten. Ausserdem enthielt das Antipepton C mehr als 5 Proc., das Präparat D nicht weniger als 10 Proc. Asche. Kistiakowsky verfuhr bei der Darstellung in ähnlicher Weise wie Möhlenfeld (vergl. oben S. 27), indem er das Pepton der Einwirkung von AgO, H_2S und H aussetzte.

Das Antipepton E stellten Kühne und Chittenden aus dem Antipepton D dar, welches sie erst in Form des Barytpeptons und dann im freien Zustande durch wiederholte Alkoholfällung gereinigt hatten. Das nach der Phosphorwolframfällung durch Baryt frei gemachte und durch Schwefelsäure vom Baryum befreite Pepton wurde durch wiederholtes Fällen mit Alkohol weiter gereinigt. Es enthielt noch 3,67 Proc Asche und gab bei der Analyse folgende, auch in diesem wie in allen übrigen Fällen, auf aschefreie Substanz berechnete Zahlen.

				Mittel
C	46,77	46,42	—	46,59
H	6,71	6,67	—	6,69
N	18,28	18,31	18,25	18,28
S	0,74	0,76	—	0,75

Die Berechnung ergab, dass dieses Antipepton auf 30 Atome N nur 90 Atome C enthält, also 12 Atome weniger als die Protofibrinose und die anderen relativ kohlenstoffarmen Fibrinosen. Kühne und Chittenden[1]) haben nachgewiesen, dass das Amphopepton durch Trypsin unter Auftreten von Leucin und Tyrosin zersetzt wird. Denkt man sich das Antipepton E aus dem Amphopepton durch Abspaltung dieser Amidosäuren entstanden und berechnet seine schwefelfreie Formel nach diesem Gesichtspunkte, so erhält man:

(26) $C_{78}H_{130}N_{26}O_{35} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	46,82	46,59
H	6,55	6,69
N	18,20	18,28

Lassen wir den Schwefelgehalt, der die Verdoppelung dieser Formel verlangt, zunächst unberücksichtigt und betrachten auch das Amphopepton (vergl. oben S. 26) ohne seinen Schwefel, so gelangen wir zu folgender Formelgleichung:

$$C_{108}H_{178}N_{30}O_{43}\ [+ \frac{1}{2}H_2O]$$

Amphopepton (schwefelfrei betrachtet).

$$= C_{78}H_{130}N_{26}O_{35}\ [+ \frac{1}{2}H_2O] + 2(C_6H_{13}NO_2) + 2(C_9H_{11}NO_3)$$

Antipepton E — Leucin — Tyrosin.

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 455. 1886.

Die Berechnung ergiebt mit annähernder Genauigkeit, dass das Drüsenpepton H von Kühne und Chittenden[1]) aus einem Eiweissstoff von der Stufe des Amphopeptons unter Austritt von 2 Mol. Leucin und 3 Mol. Tyrosin entstanden sein kann. Dieses Drüsenpepton H färbte sich weder mit Millon's Reagens roth, noch gab es beim Kochen mit Schwefelsäure Tyrosin, während die übrigen Antipeptone bei jener Reaction eine zwar schwache, aber unverkennbare Röthung zeigten. Solche Antipeptone lieferten bei der Zersetzung mit Schwefelsäure regelmässig Leucin und in einigen Fällen auch geringe Mengen von Tyrosin.[2]) Die Zahlen, die Kistiakowsky gefunden hat, stimmen gut zu einem Antipepton, welches aus dem Amphopeton blos durch Austritt von 1 Mol. Tyrosin entstanden ist. Aber wie erwähnt, erweckt die Art der Darstellung dieses Antipeptons Bedenken gegen die Verwerthung der Analysenresultate. Nach allem darf man aber schon jetzt mit Sicherheit annehmen, dass es Antipeptone von verschiedener Zusammensetzung giebt, die aus den eigentlichen Peptonen durch den Austritt einer mehr oder weniger grossen Anzahl von Leucin- und Tyrosinmolecülen hervorgehen.

Es könnte auffallend erscheinen, dass Otto ein Pankreaspepton erhalten hat, welches seinem C- und N-Gehalte nach nicht zu den Antipeptonen gehört, sondern sich den Pepsinpeptonen anschliesst. Dieses Ergebniss der Untersuchungen von Otto ist leicht erklärlich, wenn man berücksichtigt, dass er das Fibrin mit dem ohne Hülfe von Natriumcarbonat hergestellten wässrigen Pankreasauszug bei gewöhnlicher Temperatur nur so lange in Berührung liess, bis es sich gelöst hatte. Unter diesen Umständen war die Umwandlung in Antipepton noch nicht oder wenigstens noch nicht so vollständig erfolgt, wie in den Versuchen von Kühne und Chittenden[3]), welche bei der Darstellung des Antipeptons D, aus dem E erhalten wurde, die Verdauung 7 Tage lang bei 40° C. unterhielten. Otto hebt ferner hervor, dass ihm die Fällung des Peptons mit Alkohol Schwierigkeiten gemacht habe, weil die Substanz um so löslicher in Alkohol wird, je besser sie gereinigt ist. Meist wurde der Peptonniederschlag gummiartig, und nur zuweilen gelang es, das Pepton in Gestalt eines feinen Pulvers zu gewinnen[4]). Otto scheint blos dieses

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 443 u. 446. 1886.

2) Kühne und Chittenden. ibid. S. 454 ff.

3) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 437. 1886.

4) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. VIII. S. 137. 1884.

pulverige Präparat und nicht die, vielleicht Antipepton enthaltende, gummiartige Masse analysirt zu haben.

Wenn wir uns jetzt der Frage zuwenden, wie nach den berechneten Formeln die Entstehung der Fibrinosen und Peptone aus dem Fibrin zu deuten sei, so lässt sich die Antwort darauf nicht unmittelbar ertheilen, weil jene Verdauungsproducte aus dem Blutfibrin gewonnen sind, welches als eine Verbindung des genuinen Fibrins mit Paraglobulin aufzufassen ist, und weil dem entsprechend seine Verdauungsproducte theils dem eigentlichen Fibrin und theils dem Globulin entstammen könnten. Ob sich Abkömmlinge des letzteren unter den im Vorstehenden aufgeführten Verdauungsproducten finden, darüber liess sich von den Untersuchungen Aufschluss erwarten, die Kühne und Chittenden über die Globulosen aufgeführt haben.

9. Ueber die Zusammensetzung der Paraglobulosen.

Kühne und Chittenden[1]) verwendeten zu ihren Verdauungsversuchen das von ihnen in der oben (S. 12) angegebenen Weise dargestellte Paraglobulin. Dasselbe erwies sich ausserordentlich schwer verdaulich. Das graue Pulver wurde erst 24 Stunden mit HCl von 0,2 Proc. auf 40° C. erhalten, dann noch 24 Stunden nach Zusatz von wenig Magensaft; die „Grütze" wurde auf dem Spitzbeutel gesammelt, mit HCl von 0,2 Proc. ausgewaschen und mit viel Magensaft von 0,4 Proc. HCl 6 Tage bei 40° verdaut, dann neutralisirt und der Neutralisationsniederschlag nochmals mehrere Tage verdaut.

Die von dem Neutralisationsniederschlag abfiltrirten und vereinigten, schwach alkalisch reagirenden Lösungen schieden beim Erhitzen bis zum Sieden und nach schwachem Ansäuern reichliche Flocken aus.

1. Dieses „Coagulat aus verdautem Globulin" gab bei der Analyse eines Präparates nachstehende Werthe:

			Mittel
C	52,03	52,04	52,03
H	6,89	6,97	6,93
N	15,89	15,90	15,90
S	1,71	1,90	1,80

Wir gelangen zur schwefelfrei berechneten Formel

$$C_{38}H_{58}N_{10}O_{13} + \frac{2}{3}H_2O$$

und, wenn der Schwefelgehalt dem des Paraglobulins entsprechend angenommen wird, zu der Grundformel:

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 409. 1886.

(27) $C_{114}H_{176}N_{30}SO_{38} + H_2O$.

	Berechnet	Gefunden
C	52,17	52,03
H	6,78	6,93
N	16,01	15,90

Die Formel verlangt 1,22 Proc S. Kühne und Chittenden fanden 1,80 Proc. Von den folgenden Globulosen gab die Protoglobulose 2,20 Proc., die Heteroglobulose 2,16 Proc. und die Deuteroglobulose 1,86 Proc. S. Der hohe, von dem Magnesiumsulfat abhängige, Schwefelgehalt des von den genannten Autoren verwendeten Paraglobulins (vgl. oben S. 13) beherrscht also auch den Schwefelgehalt der Verdauungsproducte. Die nachstehenden Grundformeln der letzteren sind nach den wahrscheinlichen, dem Paraglobulin entsprechenden, Schwefelzahlen berechnet.

Die Trennung der Globulosen von einander geschah in ähnlicher Weise, wie die der Fibrinosen. Proto- und Heteroglobulose wurden nach Entfernung des Coagulats durch Chlornatrium aus der schwach alkalischen, die Deuteroglobulose aus der mit Essigsäure angesäuerten Flüssigkeit gefällt, die Niederschläge in Wasser gelöst und dialysirt, wobei sich die Heteroglobulose ausscheidet, während die beiden anderen nach dem Concentriren ihrer durch die Dialyse von Salzen befreiten Lösungen mit Alkohol gefällt wurden.

2. Protoglobulose. Fast weisses Pulver. Bei der Analyse eines Präparates wurden erhalten:

				Mittel
C	51,38	51,73	51,59	51,57
H	7,00	6,95	6,99	6,98
N	16,09	16,10	—	16,10

Die zu den Zahlen am besten stimmende schwefelfreie Formel ist $C_{37}H_{58}N_{10}O_{13} + \frac{1}{2}H_2O$. Aus ihr ergiebt sich auf Grundlage des Schwefelgehaltes des Paraglobulins die Formel:

(28) $C_{111}H_{176}N_{30}SO_{38} + \frac{1}{2}H_2O$.

	Berechnet	Gefunden
C	51,68	51,57
H	6,86	6,98
N	16,29	16,10

3. Heteroglobulose. Der Niederschlag von Heteroglobulose, der sich in den Dialysatoren abgeschieden hatte, wurde durch Auflösen in Chlornatrium von 3—5 Proc., Fällen mit Steinsalz, Wiederauflösen und Abscheiden durch Dialyse, Waschen mit Wasser und Alkohol gereinigt.

Bei der Analyse eines Präparates wurden gefunden

			Mittel
C	52,15	52,05	52,10
H	6,95	7,02	6,98
N	16,05	16,11	16,08

Zu diesen Zahlen stimmt am besten die schwefelfreie Formel $C_{38}H_{58}N_{10}O_{13} + {}^1/_2 H_2O$. Die Grundformel nach dem wahrscheinlichen Schwefelgehalt ist:

(29) $C_{114}H_{176}N_{30}SO_{38} + {}^1/_2 H_2O$.

	Berechnet	Gefunden
C	52,35	52,10
H	6,77	6,98
N	16,07	16,08

4. Deuteroglobulose. Sie wurde von der Protoglobulose durch fractionirte Chlornatriumfällung getrennt. Die Analyse eines Präparates gab:

			Mittel.
C	51,48	51,56	51,52
H	6,94	6,96	6,95
N	15,92	15,95	15,94

Nach diesen Zahlen ist die schwefelfreie Formel $C_{37}H_{58}N_{10}O_{13} + {}^2/_3 H_2O$ und die Grundformel:

(30) $C_{111}H_{176}N_{30}SO_{38} + H_2O$.

	Berechnet	Gefunden
C	51,50	51,52
H	6,88	6,95
N	16,24	15,94

Nach den vorstehend berechneten Formeln lässt sich mit einiger Sicherheit ein Schluss auf die Beziehungen der Globulosen zu einander und zum Globulin nicht ziehen. Dazu sind die bisherigen Untersuchungen nicht ausreichend.

10. Ueber die Beziehungen der Verdauungsproducte des Fibrins zu einander und zur Muttersubstanz.

Nachstehende Tabelle enthält eine übersichtliche Zusammenstellung der im Vorstehenden berechneten Grundformeln des Fibrinogens und Globulins, sowie ihrer näheren Abkömmlinge. Die Gruppirung nach α-, β- und γ-Verbindungen wird sich aus den weiter unten stehenden Betrachtungen ergeben. Die in Klammern stehenden Zahlen hinter den fortlaufenden Nummern beziehen sich auf die Bezeichnungen der Formeln im Text.

A. Fibringruppe.

I. Fibrinogen und seine Spaltungsproducte.

Nr.	Substanz	Formel
1. (5.)	Fibrinogen aus Pferdeblut . . .	$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35}$
2. (1.)	Fermentationsfibrin aus Blutplasma	$C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34}$
3. (2.)	Coagulationsfibrin aus Fibrinogen	$C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34} + H_2O$
4. (6.)	Blutfibrin	$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + {}^1/_2 H_2O$
5. (4.)	Fermentations-Fibrinoglobulin aus Fibrinogen	$C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$
6. (3.)	Coagulations-Fibrinoglobulin aus Fibrinogen	$C_{114}H_{176}N_{30}SO_{37}$

II. α-Fibrinosen.

Nr.	Substanz	Formel
7. (14.)	Hemialbumose I von Kühne und Chittenden, schwache Pepsinverdauung	$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 3^1/_2 H_2O$
8. (11.)	Dysfibrinose von Kühne und Chittenden, starke Pepsinverdauung	$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 4H_2O$
9. (17.)	Lösliche Hemialbumose von Herth	$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + {}^1/_2 H_2O$
10. (18.)	Fibrinose von Otto, schwache Trypsinverdauung	$C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 5H_2O$

III. β-Fibrinosen.

Nr.	Substanz	Formel
11. (15.)	Hemialbumose II von Kühne und Chittenden, schwache Pepsinverdauung	$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + {}^1/_2 H_2O$

IV. γ-Fibrinosen.

Nr.	Substanz	Formel
12. (8.)	Protofibrinose } von Kühne und Chittenden	$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5H_2O$
13. (9.)	Heterofibrinose } von Kühne und Chittenden	(dieselbe)
14. (10.)	Deuterofibrinose } von Kühne und Chittenden	(dieselbe)
15. (13.)	Lösliche Hemialbumose B } von Kühne und Chittenden	(dieselbe)
16. (12.)	Unlösliche Hemialbumose A von Kühne und Chittenden .	$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 7H_2O$
17. (16.)	Unlösliche Hemialbumose v. Herth	$C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + {}^1/_2 H_2O$

V. α-Fibrinpeptone.

Nr.	Substanz	Formel
18. (23.)	Pepton von Kossel, starke Pepsinverdauung	$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + 4H_2O$ [oder $8H_2O$]
19. (24.)	Pepton von Otto, schwache Trypsinverdauung	(dieselbe)

VI. β-Fibrinpeptone.

Nr.	Substanz	Formel
20. (19.)	Amphopepton von Kühne und Chittenden	$C_{108}H_{178}N_{30}SO_{43}$
21. (20.)	Antipepton von Kühne und Chittenden, Pepsinverdauung	$C_{108}H_{178}N_{30}SO_{43} + 1^1/_2 H_2O$
22. (21.)	Hydropepton von Möhlenfeld .	$C_{108}H_{216}N_{30}SO_{43} + 3H_2O$

VII. γ-Fibrinpepton.	
23. (22.) Pepton von Henninger, Pepsinverdauung	$C_{108}H_{174}N_{30}SO_{37}$
B. Globulingruppe.	
I. Paraglobulin.	
24. (7.) Paraglobulin	$C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38} + \frac{1}{2}H_2O$
II. α-Globulosen.	
25. (29.) Heteroglobulose	$C_{114}H_{176}N_{30}SO_{38} + \frac{1}{2}H_2O$
26. (27.) Coagulat aus verdautem Globulin	$C_{114}H_{176}N_{30}SO_{38} + H_2O$
III. γ-Globulosen.	
27. (28.) Protoglobulose	$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{38} + \frac{1}{2}H_2O$
28. (30.) Deuteroglobulose	$C_{111}H_{176}N_{30}SO_{38} + H_2O$

Wenn wir zunächst auf die oben (S. 34) aufgeworfene Frage zurückkommen, ob sich unter den Verdauungsproducten des Blutfibrins Abkömmlinge des Paraglobulins finden, so zeigt ein Blick auf die vorstehende Tabelle, dass von den Albumosen nur die Hemialbumose II (Nr. 11) in Betracht kommt. Sie hat nahezu die gleiche Zusammensetzung wie die Proto- und Deuteroglobulose. Allein ihrer Identität mit einer dieser beiden Globulosen widerspricht die Genese der drei Producte auf das unzweideutigste. Das Paraglobulin ist, wie Kühne und Chittenden hervorheben, „ausserordentlich schwerverdaulich". Eine kleinere Menge Magenauszug löste in 24 Stunden überhaupt sehr wenig. Die Verdauung, welche die Globulosen lieferte, musste daher mit viel Magensaft von 0,4 Proc. HCl 6 Tage lang bei 40° C. unterhalten werden (vgl. oben S. 34); die Hemialbumose II ist dagegen bei ganz schwacher Pepsinverdauung entstanden. Die Einwirkung des Magensaftes hatte längstens 35 Minuten gedauert (vgl. oben S. 22). In dieser Zeit kann also von einer Verdauung des in dem Blutfibrin enthaltenen Paraglobulins nicht die Rede sein. Wie oben (S. 15) gezeigt ist, fand Otto in der Verdauungsflüssigkeit des Blutfibrins unverändertes Globulin. Meist ist es bei etwas länger dauernder Pepsinverdauung in Syntonin umgewandelt, wie man sich leicht davon überzeugen kann. Bei der Darstellung der Hemialbumose II blieb das Syntonin in dem Neutralisationspräcipitat (vgl. S. 22). Das unveränderte Globulin fand

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXII. S. 411. 1886.

sich wahrscheinlich neben der Hemialbumose II in der kochsalzhaltigen Lösung und wurde dann beim Behandeln des Alkoholniederschlages mit kochendem Wasser coagulirt (vgl. das Darstellungsschema oben S. 22).

Was die aus dem Blutfibrin dargestellten und analysirten Peptone betrifft, so ist ein directer Vergleich mit Globulinpeptonen nicht möglich, da solche noch unbekannt sind. Auch bei der „intensiven Verdauung“, welche das Ampho- und das Antipepton lieferte, dauerte die Einwirkung des Magensaftes nicht länger als eine Stunde (vgl. oben S. 20). In dieser Zeit wird das Paraglobulin kaum angegriffen, so dass seine Umwandlung zu Pepton wohl als ausgeschlossen erscheint. Das Gleiche gilt von dem durch schwache Trypsinverdauung entstandenen Pepton von Otto und dem Pepton von Henninger. Dass das Globulin und die Globulosen auch dem Trypsin gegenüber sehr widerstandsfähig sind, ergiebt sich aus dem Umstande, dass Kühne und Chittenden bei ihren Untersuchungen über den digestiven Zerfall des Globulins die Proto- und Heteroglobulose 14 Tage lang bei 40° mit der Trypsinlösung digerirten. Zweifelhaft könnte die Abstammung des durch sehr intensive Pepsinverdauung gewonnenen Peptons von Kossel sein, zumal seine Zusammensetzung, wie die des Peptons von Otto, bis auf die grössere Anzahl der Elemente des Wassers, mit der der Proto- und Deuteroglobulose fast übereinstimmt. Es ist aber nicht anzunehmen, dass bei der Darstellung gerade das von dem Globulinantheil des Blutfibrins abstammende Pepton gewonnen sein sollte.

Wenn wir demnach annehmen dürfen, dass sowohl die Fibrinosen, als auch die Peptone Abkömmlinge des eigentlichen Fibrins sind, so fragt es sich nun, in welchem genetischen Verhältniss sie zu dem Fibrin stehen, und welche Beziehungen sie zu einander haben.

Betrachten wir zunächst die beiden, bei der schwachen Pepsinverdauung entstandenen Hemialbumosen I und II, welche in der Tabelle unter den Rubriken α- und β-Fibrinosen aufgeführt sind, so ergeben sich die gesuchten Beziehungen zum Fibrin und zu einander auf den ersten Blick und lassen sich durch nachstehende Formelgleichung veranschaulichen:

$$\underset{\text{Fibrin}}{2(C_{108}H_{162}N_{30}SO_{34})} + 8\,H_2O$$

$$= \underset{\alpha\text{-Fibrinose (Hemialbumose I)}}{C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33}} + 3^1/_2\,H_2O + \underset{\beta\text{-Fibrinose (Hemialbumose II)}}{C_{111}H_{176}N_{30}SO_{30}} + {}^1/_2\,H_2O.$$



Dem Wesen nach in derselben Weise verläuft die Spaltung des Fibrins bei der schwachen Trypsinverdauung, wie sie Otto angewandt hat (vgl. oben S. 15). Das Verhältniss der Spaltungsproducte zur Muttersubstanz veranschaulicht das folgende Schema:

$$2(C_{108}H_{162}N_{30}SO_{31}) + 13\,H_2O$$
Fibrin
$$= C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 5\,H_2O + C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + 4\,H_2O.$$
α-Fibrinose (Trypsinfibrinose von Otto) α-Fibrinpepton (Trypsinpepton von Otto).

Die auf der ersten Stufe der tryptischen Spaltung entstehenden Producte haben also bis auf den Wassergehalt die gleiche Zusammensetzung wie die nach schwacher Pepsinverdauung, nur entsteht als zweites Product im letzteren Falle eine β-Fibrinose (Hemialbumose II), im vorliegenden ein α-Pepton, welches vielleicht ein Hydrat der Fibrinose ist.

Die Hemialbumose II könnte auch als directes Hydrat des Blutfibrins aufgefasst werden, wie die folgende Zusammenstellung zeigt

$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + 1/2\,H_2O$ = Blutfibrin von Dumas und Cahours.
$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + 1\,1/2\,H_2O$ = „ „ Kistiakowsky.
$C_{111}H_{168}N_{30}SO_{35} + 4\,1/2\,H_2O$ = Hemialbumose II.

Allein gegen diese Auffassung spricht der Umstand, dass die Entstehung der Hemialbumose I ohne eine Spaltung des Fibrins und ohne das Auftreten eines zweiten Spaltungsproductes von der Zusammensetzung der Hemialbumose II nicht zu erklären wäre, ganz abgesehen von der Natur des Blutfibrins, die eine solche Umwandlung ohne Abspaltung von Paraglobulin nicht wahrscheinlich erscheinen lässt.

Aehnliche Beziehungen wie zwischen der α- und β-Fibrinose oder der α-Fibrinose und dem α-Fibrinpepton einerseits und dem Fibrin andererseits finden wir weiter zwischen Fibrinosen und Peptonen unter einander, wie die folgende Formelgleichung zeigt:

$$2(C_{105}H_{156}N_{30}SO_{33} + 3\,1/2\,H_2O) + 6\,H_2O$$
α-Fibrinose (Hemialbumose I)
$$= C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31} + 5\,H_2O + C_{108}H_{178}N_{30}SO_{43}.$$
γ-Fibrinose (Proto-, Hetero-, Deuterofibrinose u. s. w.) β-Pepton (Amphopepton).

Was die β-Fibrinose (Hemialbumose II) betrifft, so erscheint es sehr wahrscheinlich, dass sie bei weiterer Einwirkung des Verdauungsfermentes in ähnlicher Weise zerfällt, wie die α-Fibrinose. Die dabei entstehenden Spaltungsproducte könnten das Pepton von Henninger (vgl. Tabelle No. 23, oben S. 38) und das von Kossel sein, falls dieses



letztere nach der zweiten Formel (25, oben S. 31) zusammengesetzt sein sollte. Wir hätten dann die Formelgleichung:

$$2(C_{111}H_{176}N_{30}SO_{39} + \tfrac{1}{2}H_2O) + 7H_2O$$
β-Fibrinose (Hemialbumose II)

$$= C_{108}H_{174}N_{30}SO_{37} + C_{114}H_{174}N_{30}SO_{39} + 10H_2O.$$
β-Fibrinpepton (Pepton von Henninger) γ-Fibrinpepton (Pepton von Kossel).

Wenn wir jetzt zu der Frage übergehen, was sich aus den berechneten Formeln und Formelgleichungen über das Wesen der Verdauungsvorgänge schliessen lässt, so müssen wir uns zunächst über die Bedeutung dieser Formeln klar zu werden suchen. Dass sie hinsichtlich des Moleculargewichtes nicht die wahre Zusammensetzung veranschaulichen, ist bereits oben (S. 2) erwähnt. Aber auch in Bezug auf die Anzahl der C- und N-Atome in den Grundformeln besteht eine gewisse Unsicherheit, wie wir es in einer Richtung bei dem Pepton von Kossel bereits kennen gelernt haben. Ausserdem kann fast jede der gegebenen Grundformeln derartig umgeformt werden, dass sie statt 30 Atome N einige weniger oder einige mehr davon, bei entsprechenden C-, H- und O-Atomen, enthalten könnte, ohne dass die Uebereinstimmung des berechneten und gefundenen Procentgehaltes an Elementarbestandtheilen, mit Einschluss des Schwefels, ausserhalb der analytischen Fehlergrenzen fiele. Aus den gewählten Formeln mit 30 Atomen N darf daher nicht unbedingt geschlossen werden, dass alle Eiweissstoffe der Fibrin- und Globulingruppe die gleiche Anzahl von N-Atomen im Molecül enthalten. Doch erscheint es wahrscheinlich, dass die Anzahl derselben bei allen ein Mehrfaches von 10 ist. Nur in diesem Falle lassen sich die Beziehungen der Verdauungsproducte zu ihren Muttersubstanzen und zu einander durch die oben gegebenen Formelgleichungen in so einfacher Weise ausdrücken.

Wie man aber auch die Grundformeln gestalten möge, so ergiebt sich doch aus denselben mit Sicherheit, dass das Fibrin bei der Pepsin- und Trypsinverdauung nicht blos eine Hydratation erfährt, sondern successive gespalten wird, denn die Spaltungsproducte sind in Bezug auf das Verhältniss zwischen C- und N-Atomen ungleich zusammengesetzt, was nicht möglich wäre, wenn es sich um eine blosse Hydratation handelte. Man hat es aber auch nicht mit einem einfachen hydrolytischen Vorgange zu thun, bei welchem zwei Spaltungsproducte unter Aufnahme von 1 Molec. H_2O entstehen, sondern die Spaltung verläuft unter gleichzeitiger, mehr oder weniger starker Hydratation. So z. B. betheiligen sich

bei der Spaltung des Fibrin in α- und β-Fibrinose nicht weniger als 8 Molec. H_2O. Die Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und Fibrinoglobulin erfolgt dagegen durch einfache Hydrolyse. Sehr bemerkenswerth ist der Umstand, dass nach den gewählten Grundformeln mit 30 Atomen N in allen Fällen, bei der Verdauung sowohl wie bei der Fibringerinnung, das eine Spaltungsproduct 3 Atome C mehr, das andere dem entsprechend die gleiche Anzahl weniger enthällt als die Muttersubstanz. In dieser Weise können durch Synthese der Spaltungsproducte aus einem Eiweissstoff andere, im Verhältniss zu der Zahl der N-Atome sowohl kohlenstoffreichere als auch kohlenstoffärmere Eiweisskörper hervorgehen, wie es der Bedarf des Organismus erfordert.

Wie die Verschiedenheit der Proto-, Hetero- und Deuterofibrinose und anderer Verdauungsproducte von der gleichen Zusammensetzung zu erklären ist, lässt sich vorläufig nicht angeben. Wahrscheinlich ist dabei eher Isomerie als Polymerie im Spiele.

II. Ueber die Zusammensetzung des Myosins, Myoglobulins und der Myosinosen.

Eng an die Fibringruppe schliessen sich die Eiweisskörper der Muskeln an. Alle bekannten Thatsachen sprechen dafür, dass das Myosin gleich dem Fibrin das Product einer fermentativen Gerinnung ist. Deshalb hat seine elementare Zusammensetzung ein besonderes Interesse.

Kühne und Chittenden, von welchen die Analysen des Myosins stammen, stellten es in sehr einfacher Weise dar, indem sie mageres, zerhacktes Ochsenfleisch so lange mit kaltem Wasser auswuschen, bis es keine Eiweissstoffe mehr abgab. Darauf wurde der Rückstand mit reichlichen Mengen einer Salmiaklösung von 15 Proc. behandelt, welche das Myosin auflöste, die Salzlösung abcolirt, filtrirt und der Dialyse unterworfen, wobei sich das Myosin in Form einer gelatinösen, farblosen Masse ausschied.

Das von Kühne und Chittenden[1]) analysirte Myosin (I) war aus Ochsenfleisch dargestellt; ausserdem theilt Chittenden[2]) 11 Analysen (II) mit, die er von Ochsen-, Kalb- und Hammelfleisch-

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXV. S. 358. 1889.

2) In einer Anmerkung zu der vorstehend angeführten Abhandlung der beiden Autoren.

myosin ausgeführt hat. Die gefundenen Mittel aus jeder der beiden Reihen, sowie das Gesammtmittel sind folgende:

	I.	II.	Gesammtmittel.
C	52,79	52,85	52,82
H	7,11	7,12	7,11
N	16,86	16,77	16,82
S	1,26	1,26	1,26

Die einfache Art der Darstellung und die untereinander gut übereinstimmenden Zahlen schienen für die Feststellung der elementaren Zusammensetzung des Myosins besonders günstige Verhältnisse zu gewährleisten. Indessen befriedigt die zu dem Mittel der analytischen Werthe genau stimmende Formel nicht vollständig, welche auf 10 Atome N $36^1/_2$ Atome C enthalten müsste. Am wahrscheinlichsten erscheint für das Myosin die Grundformel:

(31) $C_{108}H_{172}N_{30}S\,O_{33}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,94	52,82
H	7,02	7,11
N	17,15	16,82
S	1,30	1,26

Der von dieser Formel verlangte procentische N-Gehalt ist im Vergleich mit dem gefundenen zwar etwas zu hoch, doch ist zu berücksichtigen, dass sich unter den N-Werthen Minima von 16,45, 16,52 und 16,53 Proc. finden, während nur ein Maximum den Betrag von 17,14 Proc. erreicht.

Die Grundformel des Myosins enthält demnach 1 Atom O weniger und 10 Atome H mehr als die des Fibrins (vergl. Tabelle S. 37).

Neuerdings hat v. Fürth[1]) aus dem Muskelplasma einen Eiweisskörper dargestellt, den er Myosinogen nennt, der indessen seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung nach nicht dem Fibrinogen, sondern dem Fibrinoglobulin entspricht und deshalb Myoglobulin genannt werden kann.

Bei der Darstellung desselben liess v. Fürth das Thier unter Infusion physiologischer Kochsalzlösung verbluten, durchspülte mit der letzteren die Muskeln von der Aorta abdominalis aus, zerhackte und zerrieb sie und gewann das Plasma durch Auspressen und Filtriren bei gewöhnlicher Temperatur. Nach dem Dialysiren und Erhitzen auf 52° C. enthält die Flüssigkeit nur noch das Myoglobulin (Myosinogen) gelöst, das nach dem Abfiltriren des Coagulums durch

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 231. 1895.

Erhitzen und Alkoholzusatz coagulirt und mit heissem Wasser und Alkohol ausgewaschen wurde.

Die Analyse von 3 Präparaten gab Mittelwerthe, aus denen sich für das Myoglobulin die folgende Grundformel berechnet.

(32) $C_{114}H_{174}N_{30}SO_{36} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	53,04	52,93
H	6,78	6,96
N	16,28	16,27
S	1,24	1,04

Diese Grundformel unterscheidet sich von der des Fibrinoglobulins nur durch einen Mindergehalt von $\frac{1}{2}$ Molec. H_2O, eine Differenz, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen könnte. Combinirt man die Grundformeln des Myosins und Myoglobulins, so unterscheidet sich die halbirte neue Formel von der des Fibrinogens (vergl. oben S. 37) so wenig, dass sie mit ihr identisch sein könnte, wie folgende Formelgleichung zeigt:

$$\underset{\text{Myosin}}{C_{108}H_{172}N_{30}SO_{33}} + \underset{\text{Myoglobulin}}{C_{114}H_{174}N_{30}SO_{36}} + \frac{1}{2}H_2O$$

$$= \underset{\text{(Myosinogen).}}{2(C_{111}H_{172}N_{30}SO_{34} + \frac{3}{4}H_2O)}$$

Dieses Ergebniss der Berechnung kann nur so gedeutet werden, dass im Muskel ein dem Fibrinogen sehr ähnlicher Eiweisskörper enthalten ist, welcher beim Eintritt der Muskelstarre unter der Einwirkung des Fibrinfermentes oder Thrombins, das von Al. Schmidt auch in den Muskeln nachgewiesen ist, in Myosin oder Muskelfibrin und in Myoglobulin (v. Fürth's Myosinogen) gespalten wird. Kühne und Chittenden[1]) haben auch zwei Producte der Pepsinverdauung des Myosins analysirt, die Proto- und Deuteromyosinose.

Das mit Alkohol und Aether gereinigte Myosin ist sehr schwer verdaulich. Nach zweimaliger Behandlung mit Magenauszug während mehrerer Tage blieb dennoch ein beträchtlicher Theil unverdaut, d. h. ungelöst. Die genau neutralisirten und filtrirten Verdauungsflüssigkeiten wurden nach dem Eindampfen erst durch Sättigen mit Steinsalz allein (Protomyosinose), dann mit salzgesättigter Essigsäure (Rest der Proto- und ein Theil der Deuteromyosinose) und schliesslich nach dem Ausdialysiren des Chlornatriums durch Ammonsulfat (Deuteromyosinose) gefällt.

1. Protomyosinose. Die Chlornatriumfällung in Wasser ge-

1) a. a. O.



löst, das Filtrat durch Dialyse vom Salz befreit, wobei sich Spuren von Heteromyosinose ausscheiden; Eindampfen, Filtriren, Fällen mit Alkohol. Weisses, lockeres Pulver. Das Mittel der bei der Analyse gefundenen Werthe, welches aus je 3 C-, H- und N- und 2 S-Bestimmungen gebildet ist, führt zu der schwefelfreien Formel $C_{36}H_{58}N_{10}O_{12}$ und zu der Grundformel:

(33) $C_{108}H_{174}N_{30}SO_{34}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,55	52,43
H	7,05	7,17
N	17,03	16,92
S	1,29	1,32

Diese Formel steht zu der das Myosins in dem Verhältniss eines einfachen Hydrats:

Myosin . . . . . . $C_{108}H_{172}N_{30}SO_{33}$
Protomyosinose . . $C_{108}H_{172}N_{30}SO_{33} + H_2O$.

Wenn es sich in diesem Falle in der That nur um eine einfache Hydratation des Myosinmoleculs handeln sollte, die der Spaltung des letzteren vorausgeht, so wäre die Protomyosinose in Bezug auf ihre Genese kein Analogon der Protofibrinose, welche sicher ein Spaltungsproduct des Fibrins ist. Für die einfache Hydratation scheint der der Umstand zu sprechen, dass diese Myosinose auch hinsichtlich ihrer Zusammensetzung kein Analogen unter den Fibrinosen hat.

2. Deuteromyosinose. Die Ammonsulfatfällung durch Dialyse vom Salz befreit, die Flüssigkeit concentrirt und mit Alkohol gefällt. Je 2 C-, H-, N- und S-Bestimmungen von einem Präparat. Das Mittel giebt die schwefelfreie Formel $C_{35}H_{58}N_{10}O_{12} + {}^2/_3 H_2O$ und die Grundformel:

(34) $C_{105}H_{178}N_{30}SO_{36}$

	Berechnet	Gefunden
C	51,09	50,97
H	7,21	7,42
N	17,03	17,00
S	1,29	1,22

Die Deuteromyosinose ist unzweifelhaft ein Spaltungsproduct des Myosins. Bis auf den bedeutend höheren H-Gehalt, durch den sich die Eiweissstoffe der Myosingruppe von denen der Fibringruppe unterscheiden, hat die Deuteromyosinose die gleiche Zusammensetzung wie die Hemialbumose I von der schwachen Pepsinverdauung des Fibrins (vergl. oben S. 22 und 37), ist also eine α-Albumose. Dieses spricht

auch dafür, das die Grundformel des Myosins wie die des Fibrins 108 Atome C enthält.

Die von Chittenden[1]) untersuchten Producte der Verdauung des Myosins durch das Bromelin (vergl. oben S. 20) sind ihrem höheren C-Gehalte nach anscheinend durch weiter gehende Spaltung und zum Theil durch Ammoniakaustritt entstanden.

III. Ueber die Grundformeln des Serum- und Eieralbumins.

1. Ueber die Zusammensetzunng des Serumalbumins aus Pferdeblut.

Neuerdings ist es Gürber gelungen, das Albumin aus Pferdeblutserum nach dem Verfahren von Hofmeister mittelst Ammoniumsulfat zum Krystallisiren zu bringen. Das Gelingen der Krystallisation hängt vor allen Dingen von dem richtigen Zusatz des Ammoniumsulfates zu dem ersten Filtrat ab. Angewendet wurden 1 Vol. „concentrirter" Ammoniumsulfatlösung auf 1 Vol. Serum und $^1/_5$ Vol. der Salzlösung auf 1 Vol. des filtrirten Salzserums.

Die Reinigung erfolgte durch mehrmaliges Wiederauflösen und Auskrystallisiren nach Zusatz von Ammoniumsulfat.

Die Krystalle wurden dann entweder in einer Lösung von Ammoniumsulfat auf dem Wasserbade erhitzt, wodurch sie ohne Aenderung ihrer Form geronnen, hierauf durch tagelanges Auswaschen mit heissem Wasser von jeder Spur des Salzes befreit und schliesslich mit Alkohol und Aether gewaschen, oder es wurde die Entfernung des Salzes ohne Erhitzen durch Dialyse vorgenommen.

Für die Analysen, welche A. Michel[2]) ausführte, dienten zwei durch Coagulation in der Hitze und zwei durch Dialyse vom Ammoniumsulfat befreite Präparate, von denen erstere 0,22 und 0,16, letztere 0,71 und 0,72 Asche enthielten, die in der Originalmittheilung bei der Berechnung der Analysenwerthe nicht berücksichtigt ist, während die nachstehenden Daten sich auf aschefreie Substanz beziehen.

Hammarsten und Starke[3]) wandten zur Darstellung des von ihnen analysirten Serumalbumins aus Pferdeblut ebenfalls Sulfate an, nur kam es dabei nicht zu einer Krystallisation des Albumins. Sie entfernten zunächst aus dem Serum das Paraglobulin durch Fällen mittelst Magnesiumsulfat, sättigten darauf das Filtrat mit Natrium-

---

1) Maly's Jahresber. f. Thierchem. Bd. XXV für 1895. S. 25.

2) Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. Bd. XXIX. Nr. 3. 1895.

3) Maly's Jahresber. f. Thierchem. Bd. XI für 1881. S. 17.

sulfat und reinigten das gefällte Albumin durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Aussalzen. Die durch Dialyse salzfrei gemachte Lösung wurde schliesslich mit Alkohol gefällt.

Michel hat von dem krystallisirten Serumalbumin im Ganzen 12 C- und H-, 10 N- und 5 S-Bestimmungen ausgeführt und dabei unter einander gut übereinstimmende Zahlen erhalten. Die Mittel derselben für das coagulirte (A) und das dialysirte Präparat (B), sowie die von Hammarsten und Starke mitgetheilten Werthe (C), welche ebenfalls Mittel zu sein scheinen, sind folgende:

	A.	B.	C.	Gesammtmittel
C	53,18	53,40	53,05	53,21
H	7,12	7,14	6,85	7,03
N	15,96	15,80	16,04	15,93
S	1,91	1,86	1,79	1,85

Das blos durch Salzfällung gereinigte Albumin ist ein wenig stickstoffreicher und etwas wasserstoffärmer, als das krystallisirte. Doch sind diese Abweichungen so gering, dass sie nicht von Verunreinigungen abzuhängen brauchen, sondern noch innerhalb der Fehlergrenzen liegen, wie sie bei der Analyse der gleichen Substanz Seitens verschiedener Analytiker in der Regel vorkommen.

Die schwefelfrei berechnete Formel ist nach den vorstehenden Mittelwerthen $C_{29}H_{61}N_{10}O_{13}$ und die Grundformel:

(35) $C_{78}H_{122}N_{20}SO_{21}$

	Berechnet	Gefunden
C	53,36	53,21
H	6,95	7,03
N	15,96	15,93
S	1,82	1,85

Die Analysen von Dumas und Cahours[1]) betreffen das Gemenge von Albumin und Globulin, wie es im Serum enthalten ist. Das letztere stammte bei Thieren vom Blute aus dem Schlachthause, beim Menschen vom Aderlassblut. Es wurde filtrirt, mit Alkohol gefällt, der Niederschlag erst mit Alkohol, darauf mit Wasser erschöpft, getrocknet, gepulvert, mit Alkohol und Aether ausgezogen und im Vacuum bei 140° getrocknet. Die nachstehende Zusammenstellung enthält die gefundenen, aschenfrei berechneten Mittelwerthe für das analysirte Serumalbumin vom Menschen und verschiedenen Thierarten.

1) Annales des Chim. et de Physique. 3. Sér. t. VI. p. 404. 1842.



	Hammel	Rind	Kalb	Mensch	Gesammtmittel
C	53,54	53,40	53,49	53,32	53,44
H	7,08	7,20	7,27	7,29	7,21
N	15,82	15,70	15,72	15,70	15,73

Schwefelbestimmungen sind nicht ausgeführt. Die Zahlen für die übrigen Elementarbestandtheile stimmen mit denen des krystallisirten Albumins gut überein, so dass aus ihnen die gleiche Grundformel abgeleitet werden kann. Der Gehalt dieses Albumins an Paraglobulin hat die Analysenresultate nicht wesentlich beeinflusst, weil dieses Globulin C und N in dem gleichen Atomverhältniss enthält wie das Serumalbumin.

Die Resultate der Analysen des rohen Serumeiweisses bestätigen daher die oben mitgetheilte Formel für das reine Albumin.

2. Ueber die Zusammensetzung des Eieralbumins.

Während wir bei der Fibringruppe hauptsächlich die Vorgänge kennen zu lernen Gelegenheit hatten, durch welche aus der einen Muttersubstanz, dem Fibrinogen, unter der Einwirkung von Fermenten nach und nach zahlreiche Producte entstehen, besteht das Interesse, welches das Eieralbumin für den vorliegenden Zweck bietet, in erster Linie darin, dass mancherlei Untersuchungen über dasselbe vorliegen, die einen Aufschluss über die mässigen Grade der Einwirkung von Oxydationsmitteln, Säuren und Alkalien auf die Eiweissstoffe zu geben geeignet sind. Die Veränderungen, welche die letzteren dabei erfahren, erweitern einerseits unsere Kenntnisse über die Natur und Zusammensetzung dieser Stoffe und gestatten andererseits Rückschlüsse auf einzelne Vorgänge, welche bei dem Aufbau anderer Körperbestandtheile aus diesem Grundmaterial thätig sind.

Was die durch Verdauung des Eieralbumins entstehenden Producte, mit Einschluss des Antialbumids, betrifft, so können wir diese übergehen, weil die von Kühne und Chittenden[1]), sowie von Chittenden und Bolton[2]) ausgeführten Analysen verschiedener Albumosen, des Antialbumids und eines Hemipeptons eine ausreichende Grundlage für die Berechnung von Formeln noch nicht bieten.

Seitdem zuerst Gay-Lussac und Thénard (1815) die quantitative organische Analyse auch zur Bestimmung der Elementarbestandtheile des Hühnereiweisses angewandt haben, hat es an Bemühungen nicht gefehlt, die elementare Zusammensetzung dieses Vorbildes der

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 165. 1883.

2) Maly's Jahresber. f. Thierchem, Bd. XVII für 1887. S. 15.



Eiweisskörper näher festzustellen. Allein obgleich das Albumin im Ei schon von Natur in grosser Reinheit aufgespeichert zu sein scheint, und obgleich man es in neuester Zeit sogar in krystallisirtem Zustande dargestellt hat, so ist dennoch bis heute eine völlige Uebereinstimmung der Resultate in Bezug auf seine procentische Zusammensetzung nicht erreicht worden.

Gay-Lussac und Thénard und später Prout (1823), sowie Scherer (1841) gewannen das Eiweiss durch einfaches Eintrocknen des Weissen der Eier. Mulder (1837 und 1838) coagulirte die filtrirte Lösung des letzteren in der Hitze, J. Vogel (1839) analysirte das Weisse hart gesottener Eier, Dumas und Cahours (1842), sowie Rüling (1846) fällten die filtrirte Eiweisslösung mit Alkohol, Hruschauer (1843) durch einen Ueberschuss von Schwefelsäure. Schon J. Vogel (1839) hatte versucht, das hartgekochte Eiweiss durch Auflösen in Kalilauge und Ausfällen mit Säuren zu reinigen. In sehr eigenartiger Weise benutzte Lieberkühn (1852) das Verhalten des Eiweisses zu concentrirter Kalilauge für die Darstellung seiner „Albuminsäure", die er im freien Zustande und in Form verschiedener Salze analysirt hat. Dieses Verfahren ist später nur noch von Brittner (1872) angewandt worden. Durch Fällen von neutralen Eiweisslösungen mit einem einfachen Kupfersalze erhielt Harnack (1881) eine kupferreichere und eine kupferärmere Verbindung, die er eingehend analysirte. Aus der Verbindung mit Blei machte Würtz (1844) das Albumin durch Kohlensäure wieder frei und reinigte es dann durch fractionirte Coagulation in der Hitze, während Harnack (1889) es aus der in Kalilauge gelösten Kupferverbindung im aschefreien Zustande durch Salzsäure ausfällte. Dieses Albumin hat Stohmann (1892) analysirt. Hammarsten und Starke (1881) gingen darauf aus, das eigentliche Eieralbumin von den übrigen Eiweissstoffen, namentlich von dem globulinartigen Körper, des Weissen vom Ei durch Fällen mit Magnesium- und Natriumsulfat zu trennen. Endlich gelang es Hofmeister (1889), das Eieralbumin mit Hülfe von Ammonsulfat zur Krystallisation zu bringen. Analysen dieser Krystalle sind von ihm (1892) und von Bondzyński und Zoja (1894) ausgeführt worden.

Ueberblicken wir die im Vorstehenden kurz charakterisirten Darstellungsweisen der analysirten Eiweisspräparate, so ergiebt sich, dass durch Coagulation in der Hitze, durch Fällen mit Alkohol oder Metallsalzen nur ein Gemenge der im Weissen vom Ei enthaltenen Eiweissstoffe erhalten werden kann. Die übrigen Verfahren gewährleisten wenigstens eine Entfernung der Globulinsubstanzen. Wir betrachten zunächst die Albuminsäure von Lieberkühn.

1. Lieberkühn[1]) vermischte eine Eiweisslösung mit concentrirter Kalilauge bei gewöhnlicher Temperatur, zog aus der gallertartigen Masse das überschüssige freie Kali durch kaltes Wasser aus, löste die Kaliverbindung in kochendem Wasser oder in Alkohol und fällte aus der alkoholischen Lösung das Albumin oder die Albuminsäure durch Essigsäure aus.

Die bei der Analyse gefundenen Zahlen geben die schwefelfreie Formel $C_{40}H_{61}N_{10}O_{13} + \frac{1}{4}H_2O$ und die Grundformel:

$$C_{80}H_{122}N_{20}SO_{21} + \frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,72	53,51
H	6,88	7,03
N	15,66	15,61
S	1,79	1,83

Es ist eine besondere Eigenthümlichkeit des Albumins, beim Vermischen seiner Lösungen mit concentrirter Kalilauge in der von Lieberkühn beschriebenen Weise zu erstarren, und man darf annehmen, dass beim Auslaugen dieser gallertartigen Masse mit kaltem Wasser alle übrigen Eiweissstoffe, namentlich die globulinartigen, entfernt werden. Auffällig ist nur, dass Lieberkühn bei der Fällung mit Phosphorsäure ein Präparat erhielt, welches 0,36 Proc. C weniger und 0,36 Proc. N mehr enthielt, als das durch Essigsäure gefällte. Dass dieses nur einem Zufall zuzuschreiben ist, ergiebt sich aus der Analyse der Kaliumverbindung, welche Lieberkühn aus der oben erwähnten alkoholischen Lösung durch Fällen mit Aether erhielt. Dieses albuminsaure Kalium hat die Zusammensetzung:

$$C_{80}H_{120}K_2N_{20}SO_{24} + 2\frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,54	50,21
H	6,57	6,65
K	4,11	4,51

In den von Lieberkühn durch Fällen der alkoholischen Kaliumalbuminatlösung mit Chlorbaryum, Silbernitrat, Zink- und Kupfersulfat erhaltenen Albuminaten scheint nach den Ergebnissen der Analysen nur ein Theil des K durch die betreffenden Metalle ersetzt worden zu sein.

2. Hammarsten und Starke[2]) reinigten das Eieralbumin in derselben Weise wie das Serumeiweiss (vgl. oben S. 46), indem sie zuerst die Globuline mit Magnesiumsulfat entfernten und dann das Albumin mit Natriumsulfat fällten. Aus den von ihnen bei der Ana-

1) Poggendorff's Ann. d. Physik. Bd. LXXXVI. S. 117. 1852.

2) Maly's Jahresb. f. Thierchem. Bd. XI für 1881. S. 17.

lyse gefundenen Zahlen berechnet sich die schwefelfreie Formel $C_{40}H_{62}N_{10}O_{14} + {}^1/_2 H_2O$ und die Grundformel:

$$C_{80}H_{120}N_{20}SO_{24} + 3\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,45	52,25
H	6,88	6,90
N	15,30	15,25
S	1,74	1,93

3. Das aschefreie Albumin von Harnack hat Stohmann[1]) analysirt. Bei der Darstellung desselben wird die Kupferverbindung des Albumins in Natronlauge gelöst und nach 24 stündigem Stehen mit Salzsäure versetzt, wobei nicht die Kupferverbindung, sondern das Albumin selbst gefällt wird.

Nach den Analysen von Stohmann ist dieses Präparat als salzsaures Albumin anzusehen und hat folgende Zusammensetzung:

$$C_{80}H_{118}N_{20}SO_{24} + 1\,{}^1/_2\,HCl + 3\,{}^1/_2\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,74	50,69
H	6,68	6,68
N	14,80	14,51
Cl	2,80	2,56
S	1,69	1,89

4. Hofmeister[2]) analysirte die von ihm zuerst (1889) dargestellten Eieralbuminkrystalle, nachdem er sie durch Erhärten unter Alkohol oder durch Coagulation in der Hitze und nachfolgendes Auswaschen mit Wasser vom Ammoniumsulfat befreit hatte. Er fand in zwei aschefreien Präparaten:

	I.	I.	II.	II.	Mittel
C	53,36	53,21	—	—	53,28
H	7,31	7,21	—	—	7,26
N	14,92	15,06	14,99	15,02	15,00
S	1,01	—	1,18	—	1,09

Diese Zahlen, die erheblich von allen im Vorstehenden mitgetheilten Analysenresultaten abweichen, geben die schwefelfreie Formel:

$$C_{41}H_{61}N_{10}O_{13} + H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,36	53,28
H	7,15	7,26
N	15,18	15,00

1) Vgl. Harnack, Weitere Studien über das das aschefreie Eieralbumin. Ber. d. chem. Ges. XXV. S. 204. 1892.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. XVI. S. 187. 1892.

Der Schwefelgehalt von 1,09 Proc. erfordert eine Verdreifachung dieser Formel. Diese abweichende Zusammensetzung der von Hofmeister analysirten Albuminkrystalle hätte nichts Auffälliges, da es sich um ein Albumin von unbekannter Reinheit handeln könnte, wenn nicht die von Bondzyński und Zoja unter Bunge's Leitung ausgeführten Analysen des krystallisirten Eieralbumins Resultate gegeben hätten, welche die aus den Analysen von Lieberkühn, Hammarsten und Starke, sowie Stohmann berechneten Grundformeln bestätigen.

5. Bondzyński und Zoja [1]) stellten vier verschiedene Krystallfractionen dar, die sich durch ihre Löslichkeit in Ammoniumsulfatlösung von einander unterschieden. Die Präparate Aa_2 und Ba_2 sind die schwerlöslichen, Ab_2 und Bf_2 die leicht löslichen Fractionen; Aa_2 und Bf_2 stehen in dieser Beziehung am weitesten von einander entfernt. Auch durch die Coagulationstemperatur und die specifische Drehung unterscheiden sich diese Fractionen von einander. Mit der Löslichkeit sinkt die erstere und steigt die letztere.

Bei der Analyse wurden im Mittel für jede der vier Fractionen gefunden:

	Aa_2	Ba_2	Ab_2	Bf_2	Gesammtmittel
C	52,44	52,33	52,39	52,07	52,31
H	7,26	7,13	6,95	6,98	7,08
N	15,58	15,47	15,11	15,29	16,36
S	—	1,61	1,70	1,69	1,67

Dass die drei ersten Präparate die gleiche Zusammensetzung haben, unterliegt wohl keinem Zweifel. Aber auch die Fraction Bf_2 enthält nur 0,3 Proc. C. weniger, was auf das Gesammtmittel keinen wesentlichen Einfluss hat. Die Berechnung führt zu der schwefelfreien Formel $C_{40}H_{61}N_{10}O_{13} + 1^1/_3\,H_2O$ und zu der Grundformel:

$$C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + 2^2/_3\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,57	52,31
H	6,97	7,08
N	15,33	15,36
S	1,75	1,67

Wenn wir von der nach den Analysen von Hofmeister berechneten Formel absehen, so haben wir vier unter einander bis auf das Wasser gleichartige Grundformeln erhalten, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt:

1) Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. XIX. S. 1. 1894.



1. $C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + \frac{1}{2} H_2O$, freies Albumin von Lieberkühn.
2. $C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + 2\frac{1}{2} H_2O$, als Kaliumalbuminat von Lieberkühn analysirt.
3. $C_{80}H_{120}N_{20}SO_{24} + 3 H_2O$, Albumin von Hammarsten und Starke.
4. $C_{80}H_{118}N_{20}SO_{24} + 3\frac{1}{2} H_2O$, „aschefreies Albumin", von Stohmann analysirt.
5. $C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + 2\frac{2}{3} H_2O$, Krystallfractionen von Bondzyński und Zoja.

Lässt man die Frage unentschieden, wie viel von dem Wasser noch einen integrirenden Bestandtheil des Eiweissmolecüles bildet, und nimmt man 22 Atome H als zutreffend an, so erhält man für das Eieralbumin die Grundformel:

$$C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + aq. \quad (36)$$

Was die Analysen des rohen Albumins von Gay-Lussac und Thénard[1]), von Mulder[2]), J. Vogel[3]), Scherer[4]) Dumas und Cahours[5]) und Hruschauer[6]) betrifft, so geben sie bei der Berechnung Grundformeln, in denen auf 10 Atome N nicht weniger als 78 und nicht mehr als 80 Atome C enthalten sind.

Würtz[7]) versetzte eine Eiweisslösung mit ein wenig Bleisubacetat, wusch den Niederschlag aus, vertheilte ihn in Wasser und leitete Kohlensäure ein. Das noch etwas bleihaltige Filtrat wurde mit wenigen Tropfen Schwefelwasserstoffwasser versetzt, die braune Flüssigkeit auf 60° erwärmt. Dabei schieden sich die ersten Eiweissflocken aus, welche das Schwefelblei einschlossen. Das Filtrat war farblos und wurde bei 50° eingetrocknet. Von dem Rückstand löste sich ein Theil in Wasser, der nach der Coagulation in der Hitze im trockenen Zustande 0,42 Proc. Asche enthielt. In dem ungelöst gebliebenen Antheil fand sich 0,47 Proc. Asche. Es handelte sich also um ein sehr aschearmes Albumin. Beide Antheile gaben bei der Analyse Zahlen, welche der Zusammensetzung $C_{79}H_{124}N_{20}[S]O_{24}+H_2O$ entsprechen. Schwefelbestimmungen fehlen.

Durch Fällen von neutralen Eieralbuminlösungen mit Kupfersalzen, Auflösen des Niederschlages in Natriumcarbonat und Wiederausfällen mit einer Säure erhielt Harnack[8]) eine kupferreichere und eine kupferärmere Verbindung. Harnack leitet aus den von ihm bei der Analyse gefundenen Werthen, auf kupferfreie Substanz berechnet, die Formel $C_{204}H_{322}N_{52}S_2O_{66}$ ab. Die beiden Präparate stimmen aber in ihrer Zusammensetzung nicht ganz mit einander überein. Die schwefel- und kupferfrei berechnete Formel ist für das Albumin aus der kupferreichern

1) Gmelin, Handb. d. Chemie. 2. Aufl. Bd. II. S. 1501.
2) Ann. d. [Chem. u.] Pharmac. Bd. XXIV. S. 236. 1837 und Bd. XXVIII. S. 73. 1838.
3) Ann. d. [Chem. u.] Pharmac. Bd. XXX. S. 20. 1839.
4) Ann. d. Chem. u. Pharmac. Bd. XL. S. 1. 1841.
5) Annales de Chim. et de Physique. 3. Sér. t. VI. p. 407. 1842.
6) Ann. d. Chem. u. Pharmac. Bd. XLVI. S. 348. 1843.
7) Annales de Chim. et de Physique. 3. Sér. t. XII. p. 217. 1844.
8) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. V. S. 198. 1881.

Verbindung $C_{40}H_{61}N_{10}O_{13} + \frac{1}{2}H_2O$, für das aus der kupferärmeren $C_{39}H_{60}N_{10}O_{13} + \frac{1}{2}H_2O$. Die Schwefelbestimmungen haben aus unbekannten Gründen zu geringe Werthe (1,24 und 1,28 Proc.) ergeben. Später fand Harnack in dem aus solchen Kupferverbindungen dargestellten „aschefreien Albumin" (vgl. oben S. 51) im Mittel von 5 Bestimmungen 1,91 Proc. S. Die Grundformeln sind daher auch für das Albumin aus den Kupferverbindungen durch Verdoppelung der vorstehenden schwefelfreien Formeln zu bilden, und man erhält:

für das Albumin aus der kupferreicheren Verbindung

$$C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24} + H_2O$$

für das Albumin aus der kupferärmeren Verbindung

$$C_{78}H_{120}N_{20}SO_{24} + H_2O$$

Das Albumin, welches Chittenden und Bolton[1]) in der Weise darstellten, dass sie die Eiweisslösung erst nach Hammarsten und und Starke globulinfrei machten und dann durch Eingiessen in schwach essigsaures, kochendes Wasser coagulirten, gab bei der Analyse Zahlen, nach welchen in der Grundformel auf 20 Atome N nur 78 Atome C enthalten sein müssten. Wahrscheinlich handelt es sich in diesem Falle um einen bei der Analyse zu hoch gefundenen N-Gehalt. Namentlich bei Anwendung der Dumas'schen Methode kann dies leicht eintreten, und dadurch der C Gehalt relativ vermindert werden. Deshalb lässt es sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob in dem Weissen der Eier Albuminstoffe vorkommen, in denen das Verhältniss der N-Atome zu den C-Atomen ein geringeres als 20:80 ist, wie es nach den Analysen des rohen oder nicht ausreichend gereinigten Eierweissen den Anschein hat.

IV. Ueber die bei mässiger Einwirkung von Säuren, Alkalien und Oxydationsmitteln auf Serum- und Eieralbumin entstehenden Producte.

Stärkere Einwirkung von Oxydationsmitteln, Alkalien und Säuren führt namentlich bei höheren Temperaturen einen völligen Zerfall des Eiweissmolecüls in Körper von niederem Moleculargewicht herbei. Während man früher, seit den von Guckelberger (1847) unter Liebig's Leitung ausgeführten Untersuchungen, den Oxydationsproducten der Eiweisskörper seine besondere Aufmerksamkeit zuwandte, hat Schützenberger später (seit 1875) in eingehender Weise das Verhalten dieser Stoffe unter der Einwirkung der Alkalien untersucht. Doch fanden auch die durch Säuren hervorgebrachten Zersetzungen Berücksichtigung und werden gegenwärtig mit Vorliebe bearbeitet. Nur wenige von all' diesen Untersuchungen beziehen sich auf die Veränderungen, welche das Eiweissmolecül vor seiner tieferen

1) Maly's Jahresber. f. Thierchem. Bd. XVII für 1887. S. 13.



Spaltung durch jene Agentien erfährt. Gerade diese Veränderungen bieten, wie bereits hervorgehoben ist, ein hervorragendes Interesse, und mit ihnen haben wir es im Folgenden zu thun.

1. Ueber die Zusammensetzung der Antialbumide aus Serumalbumin.

Kühne und Chittenden[1]) erhitzten käufliches Serumalbumin, das sie vorher durch Kochen zum Gerinnen gebracht hatten, 31 Stunden lang mit Schwefelsäure von 0,5 Proc., die dreimal erneuert wurde, auf 100° und unterwarfen dann den ungelöst gebliebenen, gut ausgewachsenen Rückstand einer sehr kräftigen Pepsinverdauung. Sie erhielten in dieser Weise ein Product, das sie Antialbumid nennen. Es löst sich leicht in Soda von 1 Proc. und in Salzsäure von 0,2 Proc, ist dagegen in verdünnter Schwefelsäure unlöslich und giebt sowohl die Xanthoproteïn- und Biuret- als auch die Millon'sche Reaction.

Von den verschiedenen Formeln, die sich aus den bei der Analyse eines Präparates im Mittel gefundenen Zahlenwerthen berechnen lassen, erscheint die folgende Grundformel am wahrscheinlichsten.

(37) $C_{120}H_{187}N_{27}SO_{37}$

	Berechnet	Gefunden
C	54,77	54,51
H	7,11	7,27
N	14,37	14,31
S	1,21	1,32

Kühne und Chittenden fanden ferner, dass bei dem Erhitzen des Eiweisscoagulums mit der verdünnten Schwefelsäure ausser Syntonin auch reichliche Mengen von Hemialbumose und Hemipepton entstehen. Sie isolirten das letztere in der bekannten Weise und erhielten bei der Verbrennung Zahlen, deren Mittelwerthe für dieses Hemipepton die nachstehende Grundformel geben:

(38) $C_{111}H_{176}N_{30}SO_{41} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	
C	49,86	49,67
H	6,62	6,73
N	15,71	15,86
S	1,19	1,04

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 176. 1883.

Es fragt sich nun, wie das Antialbumid und das Hemipepton aus dem Serumalbumin entstanden sind. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass das Serumalbumin, aus welchem das Antialbumid dargestellt war, Paraglobulin und wohl auch noch andere Eiweissstoffe enthielt. Die letzteren kommem ihrer geringen Menge wegen wohl nicht in Betracht. In dem Paraglobulin aber ist, wie bereits hervorgehoben, das Verhältniss zwischen der Zahl der C- und N-Atome das gleiche wie in dem Serumalbumin. Der Vorgang bleibt daher im Wesentlichen derselbe, ob das Antialbumid aus dem Serumalbumin oder dem Paraglobulin entstanden ist. Nicht leicht zu entscheiden ist die Frage, ob wir es mit einem blos veränderten Eiweissmolecül zu thun haben, oder ob dieses dabei eine Spaltung erfahren hat. Für die letztere Annahme spricht das Auftreten von Hemialbumose und Hemipepton, sowie der Umstand, dass eine Formel des Antialbumids, die der ersteren Möglichkeit entspräche, keine befriedigende Uebereinstimmung der verlangten mit den gefundenen Analysenwerthen giebt. Wahrscheinlich verläuft der Vorgang in der Weise, dass beim Erhitzen mit Schwefelsäure aus dem Albumin zunächst unter Aufnahme von Wasser durch Austritt von Ammoniak und Schwefelwasserstoff ein modificirtes Albumin entsteht, welches man Albumid nennen könnte, und dass dieses dann durch das Pepsin in Antialbumid und Hemialbumose und letztere weiter in Pepton gespalten wird, wie es die nachstehenden Formelgleichungen veranschaulichen.

I. $6\,(C_{78}H_{122}N_{20}SO_{24}) + 8H_2O = 2\,(C_{234}H_{363}N_{57}S_2O_{76}) + 6NH_3 + 2H_2S.$
Serumalbumin [Albumid]

II. $2(C_{234}H_{363}N_{57}S_2O_{76}) + 2H_2O$
Albumid
$= 2(C_{120}H_{187}N_{27}SN_{37}) + 2(C_{114}H_{178}N_{30}SO_{40})$
Antialbumid (Formel 37) [Hemialbumose]

III. $2(C_{114}H_{178}N_{30}SO_{40}) + H_2O$
Hemialbumose
$= C_{111}H_{176}N_{30}SO_{44} + {}^1/_2H_2O + C_{117}H_{180}N_{30}SO_{36} + {}^1/_2H_2O$
Hemipepton (Formel 38) [β-Pepton].

Die Spaltung des Albumids verliefe also in derselben Weise wie die des Fibrinogens bei der Fibringerinnung oder des Fibrin bei der Verdauung, indem die Grundformel des einen Spaltungsproductes 3 Atome C weniger, das andere eben so viele mehr enthielte als die halbirte Formel der Muttersubstanz, d. h. des Albumids. Nach den vorstehenden Formelgleichungen müsste das Molecül des Serumalbumins

mindestens aus dem Sechsfachen der Grundformel bestehen, was einem Moleculargewicht von 10524 entsprechen würde.

Das Antialbumid erleidet bei der Verdauung mit Pankreasauszug eine Veränderung, durch welche neben Antipepton eine in Soda von 3 Proc. unlösliche Substanz gebildet wird, die Kühne und Chittenden als Albumidgerinnsel bezeichnen, weil sie sich aus der sodahaltigen, tryptischen Verdauungslösung gallertartig abgeschieden hatte. Die bei einer C- und H- und einer N-Bestimmung gefundenen Zahlen sind für die Berechnung einer Formel nicht ausreichend, so dass der Vorgang der Bildung dieses Productes aus dem Antialbumid sich der Beurtheilung entzieht. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Spaltung des letzteren in das Gerinnsel und in Antipepton.

Kühne und Chittenden[1]) analysirten ferner ein Antialbumid, welches sie im Wesentlichen in derselben Weise wie aus Serumalbumin aus Eiereiweiss dargestellt hatten. Indessen fehlt eine Schwefelbestimmung, ohne die eine brauchbare Formel sich nicht berechnen lässt.

Das Hemiproteïn, welches Schützenberger[2]) durch Erhitzen von Eiereiweiss mit verdünnter Schwelsäure erhielt, und welches 48 Proc. des angewandten Albumins bildete, scheint, bis auf einen etwas höheren Wassergehalt, die gleiche Zusammensetzung zu haben, wie das Antialbumid aus Eiereiweiss. Doch hat auch Schützenberger keine Schwefelbestimmung ausgeführt.

2. Ueber die Zusammensetzung der Desamidoalbuminsäure.

Durch eine mässige Einwirkung von Alkalien werden die Albumine, die einen anhydrischen oder lactonartigen Charakter haben, in Albuminsäuren umgewandelt, zu denen auch die Albuminsäure von Lieberkühn gehört, deren Grundformel mit der des Albumins übereinstimmt, weil das aufgenommene Wasser beim Trocknen der Substanz anscheinend wieder fortgeht und auch ohne dies bei der Beurtheilung der Zusammensetzung nicht ins Gewicht fällt. Beim Erhitzen mit Alkalien treten vor der beginnenden Spaltung des Eiweissmolecüls Schwefelwasserstoff und Ammoniak aus. Analysen eines derartig behandelten Albumins waren aber bisher noch nicht ausgeführt. Es gelang mir, aus einer rohen Albuminsäure eine Säure oder vielmehr ein Gemenge von zwei Säuren zu isoliren, die nach ihrer Zusammensetzung aus dem Albumin, ohne anderweitige Veränderungen, bloss durch Austritt von Ammoniak unter Betheiligung

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XIX. S. 166. 1883.
2) Chem. Centralbl. 1875. S. 616 und 617.



von Wasser entstanden sind, und die man Desamidoalbuminsäuren nennen kann.

Die rohe Albuminsäure war von der Firma Boehringer und Söhne in Waldhof durch 6 Stunden langes Erhitzen einer 8,5 Proc. Albumin und 0,6—0,7 Proc. Kalihydrat enthaltenden Lösung auf dem Wasserbade, Fällen mit Salzsäure und Strudeln der breiartigen Masse mit Luft dargestellt. Letztere Behandlung wurde 24—48 Stunden fortgesetzt, bis aller Schwefelwasserstoff entfernt war. Die Darstellung der Desamidoalbuminsäure aus diesem Präparat, welches keinen H_2S liefernden Schwefel enthielt, geschah in folgender Weise. Eine Lösung der Albuminsäure in möglichst wenig Kali wurde derartig mit einer gesättigten Lösung von Natriumsulfat versetzt, dass nur ein Theil des Albuminats sich ausschied ein anderer in Lösung blieb. Der abfiltrirte und mit Natriumsulfatlösung gewaschene Niederschlag wurde darauf in Wasser gelöst, filtrirt und wieder mit Natriumsulfat gefällt. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation reagirte die Lösung ganz oder nahezu ganz neutral. Diese zuletzt erhaltene Lösung wurde bis zur Bildung eines erheblichen Niederschlages mit Natriumsulfat versetzt, und die darüberstehende, durch Stehenlassen geklärte, Flüssigkeit abgegossen und filtrirt.

Die in dieser Weise gewonnene Lösung von albuminsaurem Kalium, die bis auf ein äusserst schwaches Opalisiren ganz klar war, kaum merklich gelblich gefärbt erschien und nahezu neutral reagirte, wurde mit einem mässigen Ueberschuss einer Kupferchloridlösung versetzt und der entstandene Niederschlag der Kupferverbindung auf einem Filter erst mit Wasser bis zum vollständigen Verschwinden der Chlor- und Schwefelsäurereaction und dann mit Alkohol und Aether ausgewaschen.

Dieses desamidoalbuminsaure Kupfer bildete im trockenen Zustande eine bröcklige, grünliche Masse, welche im Vacuum bei 100° getrocknet und mit den bekannten Vorsichtsmaassregeln analysirt wurde. Die Ausführung der Analysen verdanke ich Herrn Dr. C. Spiro.

a. C- und H-Bestimmungen.

	Substanz	geben CO_2	= C	= % C	u. H_2O	= H	= % H
1.	0,2127	0,4028	0,1098	51,62	0,1369	0,0152	[7,14]
2.	0,1690	0,3178	0,0866	51,24	0,1035	0,0115	6,80
3.	0,1552	0,2929	0,0799	51,48	0,0930	0,0103	6,63
4.	0,1568	0,2957	0,0806	51,40	0,0958	0,0106	6,76
			Im Mittel:	51.43 % C		Im Mittel:	6,73 % H



b. N-Bestimmungen nach Kjehdahl.

1. 0,2457	Substanz geben	0,0248 N	=	10,09 %
2. 0,2113	„ „	0,0210 „	=	9,94 „
3. 0,1493	„ „	0,0148 „	=	9,91 „
		Im Mittel:		9,98 % N.

c. S- und Cu-Bestimmungen.

1. 0,1995 Substanz geben	0,0053 CuO	= 0,0042 Cu	= 2,10 % u.	0,0225 $BaSO_4$	= 0,0031 S	= 1,56 %
2. 0,2222 Substanz geben	0,0057 „	= 0,0045 „	= 2,02 „ „	0,0231 „	= 0,0032 „	= 1,44 „
3. 0,2321 Substanz geben	0,0064 „	= 0,0051 „	= 2,19 „ „	0,0261 „	= 0,0029 „	= 1,55 „
4. 0,1874 Substanz geben	0,0051 „	= 0,0041 „	= 2,18 „ „	0,0230 „	= 0,0031 „	= 1,65 „
5. 0,1731 Substanz geben	0,0049 „	= 0,0039 „	= 2,25 „ „	0,0210 „	= 0,0029 „	= 1,67 „
		Im Mittel	2,15 % Cu		Im Mittel	1,57 % S

Bei der Berechnung einer Formel aus diesen Zahlen kommt man am einfachsten zum Ziele, wenn man das Cu als Asche in Abzug bringt, denn bei der Fällung mit Kupferchlorid ist nur ein Theil der Substanz als Kupferverbindung, ein anderer dagegen im freien Zustande gefällt worden. Die sich aus diesen Zahlen ergebende wahrscheinlichste Formel der Desamidoalbuminsäure ist:

(39) $$C_{160}H_{239}N_{27}S_2O_{65} = C_{160}H_{231}N_{27}S_2O_{61} + 4H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	52,73	52,56
H	6,56	6,87
N	10,38	10,20
S	1,75	1,60

Nach dieser Zusammensetzung ist die Desamidoalbuminsäure direct aus dem Albumin unter Aufnahme von Wasser durch Austritt von Ammoniak entstanden, nach der Formelgleichung:

$$\underset{\text{Eieralbumin}}{2(C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24})} + 17H_2O = \underset{\text{Desamidoalbuminsäure.}}{C_{160}H_{231}N_{27}S_2O_{61}} + 4H_2O + 13NH_3$$

Ob die analysirte Desamidoalbuminsäure eine einheitliche Substanz ist oder aus einem Gemenge von zwei oder sogar mehr Säuren mit verschiedenem N-Gehalt besteht, z. B. aus den beiden von der Zusammensetzung $C_{80}H_{116}N_{14}SO_{30} + 2H_2O$ und $C_{80}H_{115}N_{13}SO_{31} + 2H_2O$, lässt sich nicht entscheiden. Doch ist das auf die Beurtheilung des Vorganges bei ihrer Bildung ohne Einfluss. Es könnte auffallend erscheinen, dass der Schwefel durch die Einwirkung des Alkalis keine Verminderung erfahren hat. Dies ist wohl so zu erklären, dass in einem Theil der rohen „Albuminsäure“ der Schwefel nicht theilweise ab-

gespalten, sondern nur in eine fester gebundene Form übergeführt ist, und dass gerade dieser Antheil der Albuminsäure isolirt und als Desamidoalbuminsäure analysirt wurde.

3. Ueber die Zusammensetzung der Oxyalbuminsäuren.

Maly[1]) war der Erste, welcher eine bei mässiger Oxydation des Albumins mit Kaliumpermanganat entstehende, eiweissartige Säure analysirte, die er Oxyprotsulfonsäure nannte. Aus dieser erhielt er durch weitere Oxydation eine neue Säure, die er später ebenfalls analysirte und mit dem Namen Peroxyprotsäure belegte.[2]) Bondzyński und Zoja oxydirten in derselben Weise das krystallisirte Eieralbumin, dessen Grundformel oben (S. 53) mitgetheilt ist. Das Oxydationsproduct, welches sie analysirten, hat, bis auf 1 Mol. Wasser, die gleiche Zusammensetzung wie die Maly'sche Säure. Man kann annehmen, dass es eine ganze Reihe solcher Säuren giebt, die man allgemein als Oxyalbuminsäuren bezeichnen kann.

1. Maly vermischte 300 g in Wasser gelösten Hühnereiweisses mit der Lösung von 160—180 g Kaliumpermanganat, so dass das Gesammtvolum der Flüssigkeit 7—8 Liter betrug. Nach 2—3 Tagen wird die klare, fast farblose Flüssigkeit von dem Manganschlamm abcolirt und filtrirt. Auf Zusatz von Salzsäure zum Filtrat entsteht ein voluminöser Niederschlag von „Oxyprotsulfonsäure," der erst durch Decantiren, dann auf Filtern mit Wasser gut ausgewaschen wurde. Bemerkenswerth ist die Löslichkeit dieser Säure in neutralen Salzen mit organischer Säure, z. B. in Natriumacetat.

Für die Analyse reinigte Maly die Oxyprotsulfonsäure in der Weise, dass er sie in Ammoniak löste und mit Salzsäure fractionirt ausfällte, (I, II, III) oder die Fractionirung mit der Wiederholung der Fällung combinirte (IV, V) oder sie aus ihrer Lösung in concentrirter Salzsäure durch Wasser (VI) oder aus der Lösung in Natriumacetat durch verdünnte Salzsäure ausfällte (VII). Die Präparate aus Hühnereiweiss gaben bei der Analyse folgende Zahlen:

	I.	II.	III.	IV.	V.	V.	VI.	VI.	VII.	Mittel
C	51,30	51,20	51,35	51,37	51,31	50,92	51,10	51,00	51,35	51,21
H	6,62	6,78	7,05	6,73	6,77	6,88	7,03	—	7,26	6,89
N	—	[14,04]	[14,30]	{14,80 14,64	14,60	—	14,77	—	14,76	14,71
S	—	—	—	1,75	1,76	—	1,78	—	1,73	1,75

1) Sitzungsber. d. Kaiserl. Acad. d. Wissensch. in Wien. Bd. XCI. II. Abth. Febr. 1885.

2) Monatshefte für Chemie. IX. S. 255. 1889.

Ausserdem hat Maly zwei S-Bestimmungen von einem Präparat ausgeführt, das niemals mit Schwefelsäure in Berührung gekommen war. Er fand im Mittel 1,81 Proc.

Nach diesen Zahlen ist die Grundformel der „Oxyprotsulfonsäure" von Maly:

(40) $$C_{90}H_{122}N_{20}SO_{27} + 2\frac{1}{2}H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	51,30	51,21
H	6,78	6,89
N	14,96	14,71
S	1,71	1,75

Bondzyński und Zoja[1]) verfuhren bei der Oxydation des krystallisirten Eieralbumins ganz nach den Angaben von Maly. Aus dem Filtrat vom Manganniederschlag fällten sie das saure Oxydationsproduct mit Salzsäure, lösten es in Natriumacetat von 3 Proc. und fällten wieder in derselben Weise. Der Niederschlag wurde dann in sodahaltigem Wasser gelöst und aus dieser Lösung durch verdünnte Salzsäure in zwei Fractionen gefällt. Bei der Analyse von je zwei Fractionen (a und b) zweier Präparate (I und II) wurden folgende Zahlen erhalten:

	Ia	Ia	Ib	IIa	IIb	IIb	Mittel
C	50,96	50,83	50,23	50,79	50,87	50,74	50,73
H	7,16	6,90	6,87	7,08	7,25	6,89	7,02
N	14,77	—	—	14,79	14,71	14,54	14,70

Schwefelbestimmungen haben Bondzyński und Zoja nicht ausgeführt. Maly fand in seiner Oxyprotsulfonsäure im Mittel von den oben erwähnten sechs sehr gut unter einander übereinstimmenden Analysen 1,77 Proc. S. Man kann daher annehmen, dass bei mässiger Einwirkung des Kaliumpermanganats eine Abspaltung von Schwefel nicht stattfindet, sondern dass der „bleischwärzende" Antheil desselben eine Oxydation erfährt. Die Grundformel dieser Oxyprotsulfon- oder Oxyalbuminsäure ist dann:

(41) $$C_{90}H_{122}N_{20}SO_{27} + 3\frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	50,82	50,73
H	6,82	7,02
N	14,82	14,70
S	1,69	[1,77]

2. Bei der Darstellung der Peroxyprotsäure aus der Oxyprotsulfonsäure löste Maly[2]) die letztere in kalihaltigem Wasser

1) Zeitscdr. f. physiolog. Chem. Bd. XIX. S. 225. 1894.

2) Monatshefte für Chemie. IX. S. 255. 1889.

und oxydirte sie unter wiederholtem Zusatz von Kaliumpermanganat während 2—4 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur, bis keine deutliche Entfärbung mehr eintrat und eine filtrirte Probe auf Zusatz von Schwefelsäure keine Fällung mehr gab.

Dann wurde das Filtrat von dem Manganniederschlag mit Essigsäure neutralisirt und mit Bleizucker versetzt, solange ein Niederschlag entstand, hierauf die Flüssigkeit meist noch mit Bleiessig und bei einigen Darstellungen auch mit Quecksilberacetat gefällt. Aus diesen Niederschlägen wurde das Blei mit Schwefelsäure, das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff entfernt, die Säuren durch Aetzbaryt und Kohlensäure in die Baryumsalze umgewandelt und diese aus den concentrirten Lösungen mit Alkohol einfach oder fractionirt gefällt.

Die Analyse verschiedener Präparate der Baryumsalze aus der Bleizuckerfällung (A) und der Bleiessigfällung (B) ergab folgende Mittelzahlen:

	A.	B.	Gesammtmittel
C	29,56	29,65	29,61
H	3,90	3,84	3,87
Ba	33,06	32,79	32,92
N	7,10	7,33	7,22
S	0,70	0,83	0,76

Die aus diesen Mittelzahlen berechnete Grundformel der Peroxyprotsäure ist:

$$C_{80}H_{103\frac{1}{2}}Ba_{7\frac{3}{4}}N_{17}SO_{43} + 7\frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	29,82	29,61
H	3,68	3,87
Ba	32,99	32,92
N	7,39	7,22
S	0,99	0,76

Die freie Säure hat demnach die Zusammensetzung:

$$(42) \qquad C_{80}H_{119}N_{17}SO_{43} + 7\frac{1}{2}H_2O.$$

Maly hat auch die freie Säure aus diesen Salzen dargestellt und analysirt. Er fällte sie aus den letzteren mit Bleizucker, entfernte das Blei durch Schwefelwasserstoff und trocknete die Lösungen ein. Die nachstehenden Analysenwerthe beziehen sich auf die freie Säure aus den Baryumsalzen A und B (vgl. oben).

	A.	B.	Mittel
C	46,81	46,69	46,75
H	6,64	6,20	6,42
N	10,65	10,68	10,67
S	0,92	1,00	0,96

Die zu den Zahlen, mit Ausnahme des Schwefelwerthes, am besten stimmende Formel ist:

(43) $$C_{80}H_{118}N_{16}SO_{42} + 2\frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	46,80	46,75
H	6,00	6,42
N	10,92	10,67
S	1,54	0,96

Wir betrachten weiter die Zusammensetzung des Baryumsalzes, welches Maly aus der oben erwähnten Fällung mit Quecksilberacetat erhielt. Die Grundformel desselben ist:

$$C_{80}H_{107\frac{1}{2}}Ba_{6\frac{3}{4}}N_{19}SO_{45} + 8H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	30,43	30,30
H	3,91	3,95
Ba	29,31	29,51
N	8,43	8,44
S	1,01	0,81

Die in diesem Salze enthaltene Säure hat demnach im freien Zustande die Zusammensetzung:

(44) $$C_{80}H_{121}N_{19}SO_{45} + 8H_2O.$$

Die directe Analyse der durch Ueberführen dieses Salzes in die Quecksilberverbindung und Zerlegen der letzteren mit Schwefelwasserstoff erhaltenen freien Säure gab Zahlen, aus denen sich die nachstehende Grundformel berechnet:

(45) $$C_{80}H_{121}N_{19}SO_{41} + 3\frac{1}{2}H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	45,75	45,69
H	6,10	6,44
N	12,67	12,49
S	1,52	0,96

Ueberblicken wir die Resultate dieser Berechnungen, so ergiebt sich zunächst aus den Formeln 40 und 41, dass das Albumin bei mässiger Einwirkung des Kaliumpermanganats eine glatte Oxydation erfährt, bei der es sich, entsprechend der Vermuthung von Bondzyński und Zoja, um eine einfache Hydroxylirung zu handeln scheint. Die Sicherheit dieser Schlussfolgerung erleidet nur dadurch eine Einschränkung, dass, wie in allen solchen Formeln, die Anzahl der H-Atome sich nicht mit voller Bestimmtheit feststellen lässt. Davon hängt aber die Beurtheilung ab, ob es sich um eine einfache Hydroxylirung oder um eine Oxydation unter Wasseraustritt oder um beides zugleich handelt. Die Peroxyprotsäure von der

Formel 44 enthält so viele O-Atome im Vergleich zu der Anzahl der H-Atome, dass diese Substanz wohl sicher nur durch eine Hydroxylirung entstanden sein kann.

Schon Maly hat darauf hingewiesen, dass in den analysirten Präparaten der Peroxyprotsäure zwei oder mehrere einander nahestehende Verbindungen enthalten sein könnten. Diese Vermuthung wird durch die berechneten Formeln bestätigt. Durch neutrales und basisches Bleiacetat werden stickstoffärmere Säuren gefällt (Formel 42 und 43), durch Quecksilberacetat dagegen wird eine stickstoffreichere erhalten (Formel 44 und 45).

Dass die im freien Zustande analysirte Säure in Formel 43 weniger N enthält als in ihrem Baryumsalz (Formel 42), aus dem sie dargestellt ist, hängt wohl ebenfalls davon ab, dass die Säure noch nicht einheitlich zusammengesetzt ist und dass bei der abermaligen Fällung mit Blei ein stickstoffreicheres Product in Lösung blieb, das wahrscheinlich durch Quecksilber gefällt worden wäre.

Während das Permanganat bei kurz dauernder, also gelinderer Einwirkung, nur eine glatte, wahrscheinlich ohne Wasseraustritt verlaufende Oxydation des Eiweissmolecüls herbeiführt, kommt es bei längerer Einwirkung auch zu einem Austritt von N, und zwar derartig, dass unter Betheiligung von H_2O an die Stelle der Amidogruppe NH_2 die Hydroxylgruppe OH tritt, ein Vorgang, den wir für das Serumalbumin bereits bei der Antialbumidbildung kennen gelernt haben. In der Formel 44 ist aus dem bereits stark oxydirten Product erst 1 Atom N ausgetreten, in der Formel 43 sind es 4 Atome. Die Entstehung der Oxyalbuminsäure, aus der durch Austritt von $4NH_3$ die Säure in Formel 42 entsteht, können wir uns durch folgende Formelgleichungen veranschaulichen:

$$\underset{\text{Eieralbumin}}{C_{80}H_{122}N_{20}SO_{24}} + 2\,^1/_2\,H_2O + 14\,O = \underset{\text{Oxyalbuminsäure}}{C_{80}H_{122}N_{20}SO_{38}} + 2\,^1/_2\,H_2O.$$

Die folgende Zusammenstellung veranschaulicht die Beziehungen der verschiedenen Desamidooxyalbuminsäuren zu einander und zu der Oxyalbuminsäure. Das ausserhalb der Hauptformel stehende Wasser ist dabei fortgelassen.

1. $C_{80}H_{114}(NH_2)_4N_{16}SO_{27}$ Oxyalbuminsäure (40 und 41),
2. $C_{80}H_{114}(OH)(NH_2)_3N_{16}SO_{27} + 17O$ Desamidooxyalbuminsäure (44),
3. $C_{80}H_{114}(OH)(NH_2)_3N_{16}SO_{27} + 13O$ „ (45),
4. $C_{80}H_{114}(OH)_3(NH_2)N_{16}SO_{27} + 13O$ „ (42),
5. $C_{80}H_{114}(OH)_4N_{16}SO_{27} + 11O$ „ (43).

Die Oxyalbuminsäure (Oxyprotsulfonsäure), sowie die verschiedenen Desamidooxyalbuminsäuren (Peroxyprotsäure) haben nach den

Untersuchungen von Maly den Eiweisscharakter fast vollständig behalten. Sie geben die Biuretreaction, liefern bei der Spaltung mit Barythydrat Leucin und enthalten auch noch die aromatische Gruppe, die aber unter den bekannten Bedingungen nicht wie beim Eiweiss als Tyrosin, Oxybenzoësäure, Phenol, Indol oder Skatol austritt, sondern nur als Benzoësäure oder Benzol erhalten wird. Dem entsprechend bleibt die Millon'sche Reaction aus. Die Oxyalbuminsäure ist auch der Pepsinverdauung zugänglich. Von der weiteren eingehenden Untersuchung dieser Säuren sind wesentliche Fortschritte in der Erkenntniss der Constitution der Eiweisskörper zu erwarten.

V. Ueber die Natur der Melanine.

Es ist bereits in den Einleitungssätzen zu der vorliegenden Abhandlung auf die Bedeutung der im Organismus vorkommenden normalen und pathologischen schwarzen oder braunen Pigmente für die Erkenntniss gewisser Stoffwechselvorgänge hingewiesen worden. Am meisten Berücksichtigung haben die Farbstoffe der melanotischen Sarkome gefunden. Auf die bisherigen Untersuchungen über diese und andere Melanine kommen wir weiter unten zurück und betrachten zunächst ähnliche Stoffe, die man künstlich aus dem Eiweiss darstellen kann, und deren Entstehungsweise aus dem letzteren sich einigermaassen übersehen lässt.

1. Ueber die Darstellung melaninartiger Producte aus Eiweissstoffen.

Wenn man Eiweissstoffe längere Zeit mit concentrirteren Mineralsäuren erhitzt, so lösen sie sich zunächst in diesen auf, die Flüssigkeit färbt sich dann violett oder röthlich, nimmt allmählich eine immer dunkler werdende braune Färbung an, bis sich aus ihr schliesslich schwarzbraune flockige Massen ausscheiden, die in ihren Eigenschaften völlig mit den in Alkalien löslichen schwarzen thierischen Pigmenten übereinstimmen, aber in anderer Weise aus dem Eiweiss entstanden zu sein scheinen als die natürlichen Melanine und Melaninsäuren und deshalb Melanoidine und Melanoidinsäuren genannt werden können.

Für die Darstellung der **Melanoidinsäure** aus unverdautem Eiweiss diente Serumalbumin, welches aus Pferdeblut stammte und nach dem von Gürber und Michel angewandten Hofmeister-schen Verfahren (vgl. oben S. 46) gereinigt war, dabei aber nicht in Krystallen, sondern in Form von Kügelchen sich ausgeschieden hatte. Die ammoniumsulfathaltige Lösung des reinen Albumins wurde sodann aufgekocht, das völlig weisse Gerinnsel auf einem feinen Platinnetze

erst mit Wasser, Alkohol und Aether, hierauf mit diesen Flüssigkeiten in umgekehrter Reihenfolge ausgewaschen, dieses mehrere Male wiederholt, das Coagulat im feuchten Zustande in einen Glasballon gebracht, mit Salzsäure von 25 Proc. in reichlicher Menge übergossen, die beim Erhitzen entstandene saure Albuminlösung 12 Stunden im Sieden erhalten, hierauf die tief schwarzbraune, mit den erwähnten dunklen Flocken untermischte Flüssigkeit zur Verjagung der Salzsäure in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade unter Erneuerung des verdunsteten Wassers wiederholt eingedampft, der syrupartige schwarze Rückstand mit viel Wasser vermischt und filtrirt.

Auf dem Filter blieb nach dem Auswaschen mit Wasser eine schwarze, schlammartige Masse zurück, welche sich beim Behandeln mit verdünnter Kalilauge zum grösseren Theil sofort, zum kleineren erst beim Erwärmen auf dem Wasserbade zu einer tief dunkelbraunen Flüssigkeit löste, aus der sich nach dem Filtriren auf Zusatz von Salzsäure die Melanoidinsäure in Form schwarzer Flocken ausschied, welche auf einem Filter gesammelt, mit heissem Wasser gut ausgewaschen, wieder in Kalilauge gelöst und mit Salzsäure ausgefällt wurden. Nachdem dieses Auflösen in Kalilauge, Ausfällen mit Salzsäure und Auswaschen mit heissem Wasser so lange wiederholt war, bis das Anfangs ziemlich stark dunkelbraun gefärbte Filtrat völlig wasserhell von dem schwarzen Niederschlag abfloss, wurde der letztere mit Alkohol gewaschen, nochmals in Kali gelöst, sorgfältig filtrirt, mit Salzsäure gefällt und bis zum Verschwinden der Chlorreaction erst mit kaltem und zuletzt mit heissem Wasser ausgewaschen.

Diese Operation ging nicht ganz leicht von statten, weil die Masse sehr feinflockig war, sich dicht an das Filter anlegte und das Wasser nicht durchgehen liess. Der Niederschlag musste daher vorsichtig vom Filter abgenommen, in heissem Wasser aufgerührt und von Neuem auf das Filter gebracht werden.

Diese Melanoidinsäure bildet im trockenen Zustande eine auf den Bruchflächen glänzend schwarze, leicht zerreibliche Masse, welche sich in Kalilauge selbst beim Erwärmen nur träge wieder auflöst. Auch beim Erhitzen der frischgefällten Substanz mit Wasser nimmt die Löslichkeit in Alkalien bedeutend ab. Die concentrirteren Lösungen sind schwarz, die verdünnteren kaffeebraun. Unveränderte Eiweisskörper kann die Substanz nicht enthalten, weil sie sich erst während des Kochens aus dem in der Salzsäure gelösten Albumin gebildet und aus der Lösung abgeschieden hat; auch ist sie zum Unterschied von den Eiweissstoffen in concentrirter Essigsäure selbst beim Erhitzen nicht löslich.

Für die Analyse wurde die Melanoidinsäure im Vacuum neben Schwefelsäure bei 100° getrocknet. Zu einer Schwefelbestimmung reichte die aus einer bedeutenden Menge Albumin äusserst geringe Ausbeute nicht aus. Die Analysen der Melanoidine und Melanine sind grösstentheils von meinem Assistenten, Herrn Dr. M. Cloetta, ausgeführt.

1. 0,1539 Substanz
geben 0,3737 CO_2 = 0,1019 C = 66,21 % C u. 0,0737 H_2O = 0,0082 H = 5,32 %
2. 0,1022 Substanz
geben 0,2489 " = 0,0678 " = 66,34 " " " 0,0528 " = 0,0058 " = 5,67 "
Im Mittel: 66,27 % C Im Mittel: 5,49 % H

3. 0,1985 Substanz geben nach Kjehldahl 0,0112 N = 5,64 %
4. 0,2161 " " " " 0,0119 " = 5,50 "
Im Mittel: 5,57 % N

Bei der Berechnung einer Formel aus diesen Zahlen konnten verschiedene Gesichtspunkte maassgebend sein. Es erschien aber von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass die Melanoidinsäure aus dem Antialbumid entsteht, und zwar durch einen ähnlichen Vorgang wie das letztere aus dem Albumin. In diesem Falle hätten beide die gleiche Anzahl von C-Atomen, und es ist dann, unter der Voraussetzung, dass der Schwefel des Antialbumids dem Molecül der Melanoidinsäure verbleibt, die Grundformel der letzteren:

(46) $$C_{240}H_{231}N_{17}S_2O_{58}$$

	Berechnet	Gefunden
C	66,34	66,27
H	5,32	5,49
N	5,48	5,57

Diese Formel kann in folgender Weise gegliedert werden:

46a u. b) $$C_{120}H_{114}N_8SO_{29} + C_{120}H_{117}N_9SO_{29}$$

Jeder Theil ist aus der Grundformel des Antialbumids durch Austritt von Ammoniak und Wasser entstanden, nach folgenden Formelgleichungen:

I. $$C_{120}H_{187}N_{27}SO_{37} = C_{120}H_{114}N_8SO_{29} + 19NH_3 + 8H_2O$$
Antialbumid (37) Melanoidinsäure (46 a)

II. $$C_{120}H_{187}N_{27}SO_{37} = C_{120}H_{117}N_9SO_{29} + 18NH_3 + 8H_2O$$
Antialbumid Melanoidinsäure (36 b)

Auch hier ist die Frage, ob das analysirte Präparat aus einer oder aus zwei oder mehreren Melanoidinsäuren bestanden hat (vergl. oben S. 59), auf die Beurtheilung der Bildungsweise ohne Belang. Man hat sich den Vorgang wohl so zu denken, dass erst unter Aufnahme von Wasser Ammoniak austritt, und dass dann durch das weitere Erhitzen mit der Säure der Verbindung Wasser entzogen wird. Man hätte dann zwei Phasen der Melanoidinbildung, wie sie durch die folgenden Formelgleichungen veranschaulicht werden.

$$C_{120}H_{187}N_{27}SO_{37} + 19H_2O = C_{120}H_{168}N_8SO_{56} + 19NH_3$$

Antialbumid (37) Zwischenproduct

$$C_{120}H_{168}N_8SO_{56} = C_{120}H_{114}N_8SO_{29} + 27H_2O$$

Melanoidinsäure (46 a)

In dieser Weise entstehen aus dem Eiweiss sehr wasserstoffarme Producte, die dunkelbraun oder schwarz gefärbt sind.

Zur Darstellung einer zweiten Melanoidinsäure diente das käufliche, sogenannte Witte'sche Pepton, welches hauptsächlich aus den oben (S. 17—19) beschriebenen Fibrinosen besteht. Eine concentrirtere Lösung desselben wurde mit Phosphorsäure angesäuert, mit Alkohol bis zur Bildung eines mässigen Niederschlages vermischt, die klare Flüssigkeit nach dem Absetzen des letzteren abgegossen, mit Alkohol bis zur Bildung eines starken Niederschlages versetzt, dieser mit Alkohol ausgewaschen, in Wasser gelöst, der Alkohol durch Erwärmen auf dem Wasserbade verjagt, die so erhaltene Fibrinoselösung nach Zusatz einer reichlichen Menge Phosphorsäure in einem Glasballon auf dem tagsüber geheizten Wasserbade zwei Monate lang unter zeitweiliger Erneuerung des Wassers erhitzt, sodann die tief schwarzbraun gefärbte, fast syrupartige Flüssigkeit nach starkem Verdünnen mit Wasser mit Baryumcarbonat erhitzt, die gebildete unlösliche Verbindung von melanoidinsaurem Baryum sammt dem Baryumphosphat und überschüssigem Baryumcarbonat gut ausgewaschen und in der Wärme mit einer Kaliumcarbonatlösung behandelt, welche das Pigment aufnahm. Nachdem dieses durch Essigsäure ausgefällt, abfiltrirt, mit Wasser gewaschen, in Ammniak gelöst, durch Chlorbaryum gefällt, dem ausgewaschenen melanoidinsaurem Baryum durch Kaliumcarbonat wieder entzogen, aus dieser Lösung durch Essigsäure gefällt und ausgewaschen war, wurde es in wenig concentrirter Kalilauge gelöst und aus dieser Lösung durch Alkohol die Kaliumverbindung gefällt, die nach dem Abfiltriren sich beim Behandeln mit Wasser nur theilweise löste. Der in Wasser ungelöst gebliebene Antheil des melanoidinsauren Kaliums wurde durch Erwärmen in Kalilauge gelöst, mit Salzsäure ausgefällt, noch zweimal aus der concentrirteren Lösung in Kali mit Alkohol gefällt, schliesslich aus der sorgfältig filtrirten alkalischen Lösung mit Salzsäure niedergeschlagen, auf dem Filter bis zum Verschwinden der Chlorreaction mit heissem Wasser und zuletzt mit Alkohol gewaschen.

Dieses Präparat hat die gleiche äussere Beschaffenheit wie das vorige. Es enthielt, nach dem Trocknen im Vacuum neben Schwefelsäure bei 100°, im Mittel von zwei Bestimmungen 0,96 Proc. Asche,

die von den für die Analysen verwendeten Substanzmengen abgezogen ist.

1. 0,1235 Substanz
geben 0,2733 CO_2 = 0,0745 C = 60,32 % C u. 0,0547 H_2O = 0,0060 H = 4,85 % H
2. 0,2215 Substanz
geben 0,4904 „ = 0,1337 „ = 60,36 „ „ „ 0,0973 „ = 0,0108 „ = 4,87 „
Im Mittel: 60,34 % C — Im Mittel: 4,86 % H

3. 0,1457 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0118 N = 8,09 % N
4. 0,1181 „ „ 0,0084 $BaSO_4$ = 0,00115 S = 0,96 % S.

Das „Witte'sche Pepton" besteht der Hauptmasse nach aus den Fibrinosen, welche in der Grundformel 102 Atome C enthalten (vergl. oben S. 118—119). Berechnet man für die Melanoidinsäure eine Formel mit der gleichen Anzahl von C-Atomen, so ist diese:

(47) $$C_{102}H_{98}N_{12}S_{2/3}O_{32}$$

	Berechnet	Gefunden
C	60,49	60,34
H	4,84	4,86
N	8,30	8,09
S	1,04	0,96

Wegen der geringen Menge der für die Schwefelbestimmung verwendeten Substanz ist wahrscheinlich zu wenig Schwefel gefunden worden, so dass die Formel wohl 1 Atom desselben enthält. Doch ist es nicht ausgeschlossen, dass das Molecül der Melanoidinsäure das Dreifache jener Grundformel ist und 2 Atome S enthält, gegenüber 3 Atomen des letzteren, die sich in der verdreifachten Grundformel der hier in Betracht kommenden Fibrinosen finden. Es muss daher unentschieden bleiben, ob bei der Bildung dieser Melanoidinsäure ein Drittel des Schwefels ausgetreten ist oder nicht. Wenn man davon absieht, so hat man es hier genau mit dem gleichen Vorgang zu thun, wie bei der Bildung der Melanoidinsäure aus Serumalbumin oder aus Antialbumid, wie die nachstehende Formelgleichung zeigt.

$$\underset{\text{Fibrinose}}{C_{102}H_{150}N_{30}SO_{31}} + 18H_2O = \underset{\text{Melanoidinsäure}}{C_{102}H_{98}N_{12}SO_{32}} + 18NH_3 + 17H_2O$$

Gegen diese Art der Entstehung der Melanoidinsäuren aus den Eiweissstoffen kann von vornherein der Einwand erhoben werden, dass eine unter solchen Umständen stattfindende Einwirkung von Säuren auf Eiweisstoffe ohne Abspaltung von Leucin, Tyrosin und anderen Producten nicht möglich erscheint. Allein dabei ist zu bedenken, dass die Bildung der Melanoidine beim Erhitzen von Eiweissstoffen mit Säuren kein nach der Regel verlaufender Vorgang sein kann, sondern als Nebenreaction anzusehen ist. Nach der Formel-

gleichung müsste die Fibrinose über 80 Proc. Melanoidinsäure liefern, während die Ausbeute thatsächlich eine äusserst geringe ist. Sie beträgt höchstens 1—2 Proc. des angewandten Eiweisses. Man darf daher annehmen, dass neben der regelrechten Einwirkung der Säuren auf Eiweissstoffe, bei welcher erst Albumosen, Peptone, Tryptone und Antialbumide und schliesslich Amidokörper entstehen, noch eine Reaction Platz greift, bei welcher einzelne wenige Albumose- oder Peptonmolecüle ohne weitere Spaltung durch Ammoniak- und Wasseraustritt rasch so weit wasserstoffärmer gemacht werden, dass sie einer hydrolytischen Spaltung nicht mehr zugänglich sind. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, dass die Melanoidinkörper schwefelhaltig sind, während bei der regelrechten Zerspaltung des Eiweissmolecüls nur schwefelfreie Producte entstehen.

Nachdem wir die Art der Entstehung melaninähnlicher Körper aus den Eiweissstoffen kennen gelernt haben, wenden wir uns zu der Betrachtung der im Organismus vorkommenden physiologischen und pathologischen Melanine.

2. Untersuchungen über die Zusammensetzung eines Sarkomelanins.

Die ausserordentlich grosse, sarcomatöse Leber, aus der das nachstehend beschriebene Pigment stammt und die ich der Freundlichkeit meines Collegen Herrn Professor v. Recklinghausen verdanke, hatte vor der Verarbeitung bereits drei Monate in Spiritus gelegen, ohne indess völlig erhärtet zu sein. Sie war durchsetzt von zahlreichen, bis faustgrossen Knoten oder Knollen, die sich leicht von dem umgebenden Gewebe trennen liessen.

Die möglichst isolirten Knollen wurden durch Zerhacken und Zerreiben in eine breiartige Masse verwandelt, diese dann durch Decantiren und Filtriren erst mit Wasser ausgewaschen, dann mit Alkohol und Aether entfettet, zuletzt wieder mit Wasser gewaschen, und hierauf bei 38—40° der Verdauung mit einem Auszug von Schweinsmagen und 0,3 Proc. HCl unterworfen. Nach 36 Stunden war die Masse bis auf einen verhältnissmässig geringen, schwarzen, schlammigen Rest völlig aufgelöst. Der letztere wurde durch Decantiren und Filtriren mit Wasser gut ausgewaschen und diente zur Isolirung der Pigmentkörnchen und zur Darstellung der übrigen Sarkomelaninpräparate.

1. Die Sarkomelaninkörnchen lassen sich aus dem unverdaut gebliebenen Rest der Knollen am besten in folgender Weise rein erhalten. Die Masse wird mit sehr verdünnter Kalilauge ver-

setzt und auf 50—60° C. erwärmt, wobei sich die Pigmentkörnchen von einander und von den übrigen festen Bestandtheilen trennen und in der Flüssigkeit vertheilen. Man bringt die Masse dann auf ein Filter, durch welches die Pigmentkörnchen mit dem Wasser durchgehen, während alle gröberen Partikelchen zurückbleiben. Durch vorsichtiges Umrühren der Flüssigkeit auf dem Filter, durch Schütteln des letzteren gelingt es, den grösseren Theil der Körnchen unter Anwendung reichlicher Wassermengen in einigen Tagen gleichsam durch das Papier zu sieben, ein Verfahren, das zuerst Berdez und Nencki[1]) zur Isolirung der Hippomelaninkörnchen angewandt haben.

Von der Flüssigkeit trennt man die Pigmentkörnchen durch Centrifugiren. Der scharze Bodensatz in den Centrifugircylindern wurde mit sehr verdünnter Kalilauge übergossen, gut aufgerührt, von Neuem abcentrifugirt und diese Art des Auswaschens mit ganz verdünnter Kalilösung mehrere Male wiederholt, wobei die Waschflüssigkeiten über dem Bodensatz nicht ganz klar, sondern von suspendirten feinsten Körnchen etwas getrübt und von gelöstem Melanin bräunlich gefärbt erschienen. Auch das darauf folgende Auswaschen erst mit Wasser, dann mit verdünnter Salzsäure, dann wieder mit Wasser und schliesslich mit Alkohol wird am besten in der Centrifuge vorgenommen. Doch kann man die Melaninkörnchen nach dem Säurezusatz auch auf einem Filter sammeln und hier das Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether beenden, weil sie jetzt nicht mehr durch das Papier gehen.

Dieses für die Analyse bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure bis zum constanten Gewicht getrocknete, aus äusserst feinen Körnchen bestehende Melanin bildet eine lockere schwarze, einen Stich ins Bräunliche zeigende Masse, die sich erst nach tagelangem Erwärmen mit Kalilauge auf dem Wasserbade zu einer braunen, melaninsäurehaltigen Flüssigkeit völlig löste. Die gesammte Ausbeute betrug 1,2 g. Das Präparat enthielt 2,7 Proc. Eisen, welches bei den in den folgenden Analysen angegebenen Substanzmenge abgezogen ist.

1. 0,1780 Substanz
   geben 0,3592 CO_2 = 0,0979 C = 55,00 % u. 0,0885 H_2O = 0,0098 H = [5,50] % H
2. 0,2112 Substanz
   geben 0,4251 „ = 0,1159 „ = 54,87 „ „ 0,0976 „ = 0,0108 „ = 5,11 „
   Im Mittel: 54,93 % C 5,11 % H
3. 0,2704 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0251 N = 9,28 %
4. 0,2561 „ „ nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter 0,0398 $BaSO_4$, = 0,00546 S = 2,13 %.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 346. 1886.

Von den Formeln, welche sich aus diesen Zahlen berechnen lassen, erscheint, in Einklang mit den bei der Analyse des melaninsauren Kupfers erhaltenen Werthen, für die Sarkomelaninkörnchen die folgende Grundformel am wahrscheinlichsten.

$$C_{68}H_{72}N_{10}SO_{26} + \frac{1}{2}H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	54,94	54,93
H	4,91	5,11
N	9,42	9,28
S	2,15	2,13

Das Eisen, welches den Melaninkörnchen durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte, scheint hier noch fester organisch gebunden zu sein als in dem Ferratin.

2. Zur Darstellung der Sarkomelaninsäure dienten die in der angegebenen Weise durch Filtrirpapier gesiebten, aber weniger sorgfältig als das vorige Präparat in der Centrifuge ausgewaschenen Pigmentkörnchen. Doch wurden sie nach dem Salzsäurezusatz (vgl. S. 71), wobei sie sich zu grösseren Schollen zusammenballten, auf dem Filter durch Waschen mit Salzsäure, verdünnter Kalilauge, Wasser, Alkohol und Aether noch weiter gereinigt und dann erst in verdünnter Kalilauge gelöst. Die Lösung erfolgte beim Erwärmen auf dem Wasserbade erst im Verlauf von 2—3 Tagen. Die braune Flüssigkeit war dann völlig klar und hinterliess beim Filtriren auf dem Filter keinen Rückstand.

Essigsäure bringt in der Lösung der Melaninsäure keinen Niederschlag, nicht einmal eine Trübung hervor. Salzsäure dagegen bewirkt Fällung der Säure in Form grösserer, aber sehr leichter und lockerer Flocken, die nach dem Auswaschen auf dem Filter erst mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction, dann mit Alkohol und Aether und nach dem Trocknen über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur eine dem vorigen Präparat ähnliche Masse bildeten, welche 1,07 Proc. Eisen enthielt. Wegen der geringen Menge der Substanz konnte nur eine C- und H- und eine N-Bestimmung ausgeführt werden. Die folgenden Zahlen beziehen sich auch hier auf die eisenfreie Substanz.

1. 0,1842 Substanz
gaben 0,3634 CO_2 = 0,0991 C = 53,80 % u. 0,0783 H_2O = 0,0087 % H = 4,72 %
2. 0,2216 Substanz gaben nach Kjeldahl 0,0200 N = 9,02 %

Diesen Zahlen entspricht die nachstehende Formel:

$$C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + 2\frac{1}{2}H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,93	53,80
H	4,56	4,72
N	9,25	9,02

Abgesehen von dem Wasserstoff enthält die Sarkomelaninsäure 2 Molec. H_2O mehr als das körnchenförmige Sarkomelanin und ist daher als Hydrat des letzteren anzusehen.

3. Die Darstellung von sarkomelaninsaurem Kupfer geschah in folgender Weise.

Die alkalischen, melaninhaltigen Waschflüssigkeiten und alle, zumeist aus Melanin bestehenden, Abgänge und Reste von der Darstellung der beiden vorigen Präparate wurden gesammelt, mit Kupferacetat und Essigsäure versetzt, der aus Pigmentkörnchen, melaninsaurem Kupfer und Kupferalbuminaten bestehende Niederschlag abfiltrirt, mit Wasser, Alkohol und Aether und dann umgekehrt mit Alkohol und Wasser gut ausgewaschen, in ein Becherglas gebracht, mit concentrirterer Kalilauge versetzt und zu der nicht zu verdünnten Flüssigkeit so viel Alkohol hinzugefügt, dass ein schwarzbrauner Niederschlag in einer bräunlich violetten Flüssigkeit entstand, welche die Kupferalbuminate enthält, während in jenem sich das Melanin und das melaninsaure Kupfer finden. Weiter verfährt man am zweckmässigsten in folgender Weise. Nach dem Auswaschen mit verdünntem Alkohol wird der kupferhaltige Niederschlag mit Salzsäure behandelt und auf dem Filter in der oben angegebenen Reihenfolge mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen. Er ist jetzt kupferfrei und besteht aus einem Gemenge von Pigmentkörnchen und freier Melaninsäure, die wohl noch mit geringen Mengen von Eiweissstoffen verunreinigt sind. Zunächst führt man durch längeres Erwärmen mit verdünnter Kalilauge auf dem Wasserbade das körnchenförmige Sarkomelanin in die Säure über. Nach dem Filtriren wird die alkalische Lösung mit Essigsäure angesäuert und durch Zusatz von Kupferacetat und Erwärmen die Sarkomelaninsäure als Kupferverbindung ausgefällt. Die letztere unterwirft man sodann nochmals allen beschriebenen Operationen, also: Behandeln mit Kalilauge und Alkohol zur Entfernung des Restes der Eiweissstoffe, Entkupfern mit Salzsäure, Auswaschen, Lösen in verdünnter Kalilauge, Ansäuren mit Essigsäure, Ausfallen mit Kupferacetat.

Das Behandeln der Kupferverbindung mit Kalilauge und Alkohol muss noch 1—2 mal wiederholt werden, bis die abfiltrirte alkalisch-alkoholische Flüssigkeit eine rein gelbliche Färbung zeigt, ohne jede Spur eines violetten, auf die Gegenwart von Eiweissstoffen hindeutenden Tones, was man bei einiger Uebung leicht erkennt. Auch Nucleïnkörper bleiben bei dieser Behandlung in der kupferhaltigen, alkalischen Flüssigkeit.

Die aus der schliesslich erhaltenen, völlig eiweissfreien Kupfer-

verbindung durch Salzsäure frei gemachte Sarkomelaninsäure wird nochmals mit Wasser, Alkohol, Aether und wieder mit Alkohol und Wasser gewaschen, in Wasser mit Hülfe von möglichst wenig Kali gelöst, die Lösung sorgfältig filtrirt, das Filtrat schwach mit Essigsäure angesäuert und mit einer filtrirten Lösung von Kupferacetat im Ueberschuss versetzt. Das gefällte Kupfersalz wäscht man durch Decantiren ein wenig aus und übergiesst es dann mit einer klar filtrirten Lösung von Kupferchlorid, was den Zweck hat, etwa gebildetes sarkomelaninsaures Kupferkali in die reine Kupferverbindung überzuführen. Das Auswaschen der flockigen, sehr lockeren, sich aber dicht an das Filter anlegenden Masse nimmt man am besten in der Centrifuge vor. Nach dem Verschwinden der Chlorreaction im Waschwasser wäscht man noch mit Alkohol und Aether und trocknet bei gelinder Wärme.

Das sarkomelaninsaure Kupfer bildet nach dem Trocknen eine schwarze, im gepulverten Zustande schwarzbraune Masse, die sich bis auf einen kleinen, aus basich-sarkomelaninsaurem Kupfer bestehenden Rest in verdünnter Kalilauge leicht löst. Auf Zusatz von Ammoniak verschwinden die Flöckchen, aus denen dieser Rest besteht, vollständig. Beim Behandeln der Kupferverbindung mit Kali scheint also eine Umsetzung in ein lösliches saures und ein unlösliches sehr basisches Salz einzutreten. Das mehrfach wiederholte und anhaltende Auswaschen der Verbindung sowohl mit Alkohol als auch mit Aether ist bei der Darstellung ganz besonders zu betonen, weil die Fette, sowie das Cholesterin und anscheinend auch die Gallensäuren den Melaninpräparaten sehr fest anhaften.

Für die Analyse blieb die Substanz über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur ohne Vacuum bis das Gewicht nicht mehr abnahm.

1. 0,2212 Substanz geben 0,3435 CO_2 = 0,0936 C = 42,31 Proc. und 0,0810 H_2O = 0,0090 H = 4,06 Proc.

2. Das nach der Verbrennung im Schiffchen zurückbleibende CuO wird in Salzsäure gelöst, die Lösung mit Ammoniak übersättigt, von unwägbaren Mengen von Eisenoxyd abfiltrirt, mit reiner Kalilauge versetzt, und bis zur völligen Verjagung des Ammoniaks gekocht. Erhalten wurden 0,0339 CuO = 0,0270 Cu = 12,20 Proc.

3. 0,2139 Substanz geben nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter 0,0330 CuO = 0,0263 Cu = 12,29 Proc. und 0,0248 $BaSO_4$ 0,0034 S. = 1,58 Proc.

4. 0,2183 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0163 N = 7,46 Proc.

Nach diesen Zahlen hat das Präparat die Zusammensetzung:

$$3(C_{68}H_{48}Cu_4N_{10}SO_{26} + 13H_2O) + C_{68}H_{50}Cu_3N_{10}SO_{26} + 13H_2O.$$

	Gefunden	Berechnet
C	42,43	42,31
H	3,87	4,06
Cu	12,28	12,24
N	7,28	7,46
S	1,66	1,58

Die Zusammensetzung der analysirten Präparate ist also, wenn wir in der Kupferverbindung das Metall durch H ersetzen, die folgende:

Sarkomelanin in Form von Körnchen . . . $C_{68}H_{72}N_{10}SO_{26} + {}^1/_2H_2O$.
Freie Sarkomelaninsäure . . . . $C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + 2{}^1/_2H_2O$.
Sarkomelaninsäure der Kupferverbindung $C_{68}H_{56}N_{10}SO_{26} + 13H_2O$.

Die Differenzen der einzelnen Präparate hinsichtlich der Zahl der H-Atome hängen sicherlich nicht von einer Verschiedenheit in der Zusammensetzung, sondern von den bekannten Ungenauigkeiten bei der H-Bestimmung ab. Nimmt man für den H das Mittel der berechneten Atomzahlen als richtig an, so gelangt man für das körnchenförmige **Sarkomelanin** zu der Formel:

(48) $$C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + {}^1/_2H_2O.$$

Wie viel Molecüle H_2O das Sarkomelanin aufnimmt, wenn es in die Säure umgewandelt wird, lässt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nicht mit Sicherheit übersehen. Nach der Anzahl der Kupferatome in dem Salze müssten es mindestens 4 Molec. sein. In diesem Falle wäre das analysirte Präparat der freien Säure, welches nur 2 Molec. H_2O mehr enthält, beim Stehen über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur und ohne Vacuum bereits zur Hälfte in das Anhydrid übergegangen. Die Zusammensetzung des Sarkomelaninhydrats oder der **Sarkomelaninsäure** kann daher vorläufig nur mit Vorbehalt durch die Formel

(49) $$C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + 4H_2O$$

ausgedrückt werden.

Die Analyse eines anderen Kupfersalzes ergab für die Melaninsäure einen etwas höheren N-Gehalt. Das Präparat war aus den letzten Resten der verdauten Sarkomknoten im Wesentlichen wie das oben beschriebene Kupfersalz dargestellt. Die Entfernung des Eiweisses durch Fällen der kupferhaltigen, alkalischen Lösung mit Alkohol geschah mit besonderer Sorgfalt. Die alkalische Lösung der Sarkomelaninsäure wurde bis zur Ausfällung der letzteren mit Salzsäure versetzt und dann Kupferacetatlösung hinzugefügt, die Verbindung in der Centrifuge ausgewaschen, abermals etwas Kupferacetatlösung

zugesetzt und jetzt in der früher angegebenen Weise ausgewaschen und 2 Monate im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

1. 0,1886 Substanz
geben 0,2895 CO_2 = 0,0789 C = 41,82 % u. 0,0705 H_2O = 0,0078 H = 4,13 %
2. 0,2158 Substanz
geben 0,3291 „ = 0,0898 „ = 41,61 „ „ 0,0743 „ = 0,0082 „ = 3,80 „
3. 0,2112 Substanz
geben — „ = — „ = — „ „ 0,0791 „ = 0,0088 „ = 4,16 „
Im Mittel 41,72 % C Im Mittel 4,03 % H

4. 0,2081 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0167 N = 8,02 %.
5. 0,1886 Substanz geben
aus dem Rückstand im Verbrennungsschiffchen 0,0343 CuO = 0,0273 Cu = 14,47 %
6. 0,2112 Substanz geben
aus dem Rückstand im „ 0,0396 „ = 0,0315 „ = 14,91 „
Im Mittel 14,69 % Cu

Eine S-Bestimmung konnte aus Mangel an Substanz nicht ausgeführt werden.

Diese Zahlen geben die folgende Formel:

$$C_{68}H_{57}Cu_4N_{11}SO_{26} + 10^1/_2\,H_2O + C_{68}H_{55}Cu_5N_{11}SO_{26} + 10^1/_2\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	41,92	41,72
H	3,95	4,03
Cu	14,56	14,69
N	7,91	8,02

Daraus ergiebt sich für die freie Säure die Zusammensetzung:

(50) $$C_{68}H_{65}N_{11}SO_{26} + 10^1/_2\,H_2O.$$

Man könnte den höheren N-Gehalt dieses Präparates gegenüber dem oben erhaltenen statt von einer verschiedenen Zusammensetzung dieser Säure auch wohl von einem Fehler bei der N-Bestimmung oder von einer Beimengung von Eiweissstoffen abhängig machen. Allein letzteres ist jedenfalls ausgeschlossen, da die Eiweissstoffe nach dem angewandten Verfahren sicher vollständig entfernt werden. Dagegen ist die Möglichkeit eines Analysenfehlers nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen, zumal die geringe Menge der Substanz für eine zweite N-Bestimmung nicht ausreichte. Indessen spricht die Zusammensetzung des folgenden Präparates unzweifelhaft dafür, dass die untersuchten Sarkomknollen auch stickstoffreichere Melanine enthalten haben, als die vorstehend beschriebenen.

Diese stickstoffreichere Melaninsäure war aus verschiedenen, zum Theil unverdauten Resten der Sarkomknollen dargestellt. Sie wurde in der angegebenen Weise durch gründliche Kupfer-Kali-Behandlung von den Eiweissstoffen und durch Waschen mit Alkohol und Aether von Fetten und Gallensäuren befreit, schliesslich durch

Ausfällen mit Salzsäure im freien Zustande gewonnen, gut mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Nach längerem Erhitzen der frisch gefällten Substanz mit Essigsäure auf dem Wasserbade gab die Säure nach dem Abfiltriren keine Spur von Biuretreaction, so dass sie sicher völlig frei von Eiweissstoffen war. Für eine S-Bestimmung reichte die Menge der Substanz nicht aus. Die übrigen gefundenen Werthe sind folgende:

1. 0,2010 Substanz
geben 0,3810 CO_2 = 0,1039 C = 51,69 % u. 0,0855 H_2O = 0,0095 H = 4,72 %
2. 0,1017 Substanz
geben 0,1920 " = 0,0523 " = 51,42 " " 0,0450 " = 0,0050 " = 4,91 "
Im Mittel 51,55 % C Im Mittel 4,81 % H
3. 0,2188 Substanz geben nach Kjehldahl 0,0249 N = 11,38 %
4. 0,1878 " " " " 0,0215 " 11,44 "
Im Mittel 11,41 %

Unter der Voraussetzung, dass der S-Gehalt dieses Präparates dem der Sarkomelaninkörnchen und der aus diesen erhaltenen Säure entspricht, gelangen wir nach den vorstehenden Zahlen zu der Formel:

$$C_{68}H_{67}N_{13}SO_{26} + 3^1/_2 H_2O. \qquad (51)$$

	Berechnet	Gefunden
C	51,77	51,55
H	4,69	4,81
N	11,54	11,41

Was den Schwefelgehalt betrifft, so ist er in den von mir untersuchten Sarkomelaninen für die berechneten Grundformeln sicher nicht höher als 1 Atom. Melaninsaures Kupfer aus einem anderen Sarkom, das nur eine geringe Ausbeute lieferte, enthielt auf kupferfreie Substanz berechnet 2,12 Proc. S. Die vorstehende Formel verlangt 2,03 Proc.

Nach den berechneten Formeln stehen die letzteren beiden, stickstoffreicheren Melanine zu dem ersten in dem Verhältniss von Amidoverbindungen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

Sarkomelanin (48) . . . $C_{68}H_{64}N_{10}SO_{26} + ^1/_2 H_2O$.
α-Sarkomelaninsäure (50) $C_{68}H_{63}(NH_2)N_{10}SO_{26} + 10^1/_2 H_2O$.
β-Sarkomelaninsäure (51) $C_{68}H_{61}(NH_2)_3N_{10}SO_{26} + 3^1/_2 H_2O$.

Wenn das Sarkomelanin (48) aus der Säure mit 13 Atomen N (51) durch hydrolytische Abspaltung von 3 NH_3 und nachträglichen Austritt von 3 H_2O entstanden sein sollte, so müsste die Differenz zwischen der Anzahl der H-Atome beider Verbindungen 9 betragen, während sie jetzt 3 ist. Da die Feststellung der Zahl der H-Atome bei der Berechnung der Formeln grossen Unsicherheiten unterliegt, so bleibt die Möglichkeit offen, dass die stickstoffärmeren Verbindungen aus den stickstoffreicheren durch hydrolytische Vorgänge entstanden sind,

wie wir sie bei der Bildung der Antialbumide und Melanoidine kennen gelernt haben. Dass die Melanine der Sarkome nicht sämmtlich die gleiche Zusammensetzung haben, beweisen alle bisher ausgeführten Analysen dieser Substanzen.

3. Ueber die Zusammensetzung der bisher von verschiedenen Autoren untersuchten Melanine.

Untersuchungen und Analysen des schwarzen Pigmentes melanotischer Geschwülste sind ausgeführt von Heintz (1847), Dressler (1866), Berdez und Nencki (1886), Mörner (1887), Miura (1887) und Brandl und Pfeiffer (1890).

1. Heintz[1]) untersuchte auf Veranlassung von Virchow eine grosse melanotische Geschwulst aus dem Unterleibe, die von einem Falle stammte, in welchem solche Geschwülste in verschiedenen Organen vorkamen. Er knetete die Geschwulst mit Wasser, wobei der schwarze Farbstoff sich aufschwemmte, wusch den letzteren durch Decantiren und Absitzen, kochte ihn dann mehrfach mit starker Kalilauge aus, welche die schwarze Masse nur sehr allmählich und in geringer Menge löste. Das Ungelöste wurde dann mit Alkohol, Aether, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, bis keines dieser Lösungsmittel etwas aufnahm. Die Substanz enthielt 1,37 Proc. eisenfreie Asche und bestand ihrer Darstellung nach im Wesentlichen aus den Pigmentkörnchen. Bei der Analyse wurde nur eine C- und H- und eine N-Bestimmung ausgeführt, der S-Gehalt aber nicht ermittelt. Berechnet man aus den gefundenen Zahlen eine schwefelfreie Formel, und zwar mit 68 Atomen C, wie die des Sarkomelanins, so ist diese:

$$C_{68}H_{50}N_8O_{28} + 5H_2O. \quad (52)$$

	Berechnet	Gefunden
C	53,75	53,44
H	3,93	4,02
N	7,38	7,10

Dieses Sarkomelanin von Heintz enthält also bei gleich viel C-Atomen weniger N als das Sarkomelanin (vgl. oben S. 75). An dieser Thatsache wird nichts geändert, selbst wenn dem Präparat noch eiweissartige Stoffe, z. B. Elastin, angehaftet haben sollten, da in diesem Falle der N-Gehalt des Melanins ohne die Verunreinigung noch geringer gewesen wäre. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in die obige Formel 1 Atom S an die Stelle von 2 Atomen O zu setzen ist, und dass wir es in Bezug auf die Amidogruppe mit einem niederen Homologen des Sarkomelanins (48) zu thun haben.

1) Virchow's Archiv. Bd. I. S. 477. 1847.

2. Dressler[1]) überliess die mit Wasser zerrührten Knoten eines „melanotischen Krebses" zur Zerstörung der Gewebstheile ein Jahr lang der Fäulniss und behandelte dann die in einen schwarzen Brei verwandelte Masse, nachdem sie durch ein Sieb geschlagen war, mit Säuren, Alkalien, Wasser und Alkohol. Diese Art der Darstellung muss Bedenken erregen, weil das Melanin dabei durch Producte der Fäulnissorganismen verunreinigt sein konnte. Die Analyse ergab 51,7 Proc. C, 5,07 Proc. H und 13,24 Proc. N, welchen Zahlen die mit 68 Atomen C berechnete schwefelfreie Formel $C_{68}H_{73}N_{15}O_{28} + 1^1/_2 H_2O$ entspricht. Eine S-Bestimmung ist nicht ausgeführt. Es muss unentschieden bleiben, ob hier ein sehr stickstoffreiches Melanin vorliegt, oder ob dem Präparat noch Reste von eiweissartigen Gewebsbestandtheilen beigemischt waren.

3. Aus melanotischen Sarkomen eines Pferdes stellten Berdez und Nencki[2]) das Pigment in Form der Hippomelaninkörnchen und der Hippomelaninsäure dar. Mit der letzteren darf das Product nicht verwechselt werden, welches Berdez und Nencki[3]) durch Schmelzen des Hippomelanins mit Kali erhielten, und welches sie Hippomelaninsäure nennen. Mit diesem Namen soll hier das in Alkalien lösliche Hippomelanin (Melaninhydrat) bezeichnet werden. Berdez und Nencki kochten die Geschwulstmassen zuerst mit Kalilauge von 1 Proc., siebten die in der alkalischen Flüssigkeit vertheilten Pigmentkörnchen durch Filtrirpapier und kochten sie mit Salzsäure von 10 Proc. aus.

Die Analyse dieses Hippomelanins gab Zahlen, aus denen sich in Einklang mit der Zusammensetzung der Hippomelaninsäure die nachstehende Formel ableiten lässt.

(53) $$C_{52}H_{39}N_9SO_{18} + {}^1/_2 H_2O$$

	Berechnet	Gefunden
C	55,81	55,61
H	3,57	3,82
N	11,27	10,87
S	2,86	2,81

Die Hippomelaninsäure wurde aus der alkalischen Flüssigkeit, die neben dem gelösten Pigment auch suspendirte Körnchen enthielt, durch Salzsäure gefällt und dann erst mit Essigsäure und hernach mit Salzsäure von 10 Proc. oder nur mit letzterer 2—3 Stunden lang ausgekocht. Nach den bei der Analyse gefundenen Werthen

1) Prager Vierteljahrsschr. Bd. IV. S. 9. 1866, nach Virchow-Hirsch's Jahresb. der Medic. 1866. I. S. 100.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 353. 1886.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 17. 1888.

enthält die Hippomelaninsäure 2½ Molec. H_2O mehr, als das Pigment in Körnchenform; ihre Zusammensetzung ist:

(54) $C_{52}H_{39}N_9SO_{18} + 3H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	53,65	53,60
H	3,86	3,88
N	10,83	10,48
S	2,75	2,84

Die Uebereinstimmung der gefundenen Werthe mit den berechneten ist bei beiden Präparaten keine ganz befriedigende. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, dass dem genuinen Melanin künstliches, durch das Kochen mit Salzsäure aus den Eiweissstoffen entstandenes Melanoidin beigemengt war. Dass es sich um ein Gemenge von Melanin und Melaninsäure (Melaninhydrat) handelt, hat nur auf den Wassergehalt einen Einfluss. Uebrigens ist auch bei dem Hippomelanin durch den geringen H-Gehalt der Charakter dieser schwarzen Farbstoffe scharf ausgeprägt.

4. Ganz abweichend von den im Vorstehenden aufgeführten Sarkomelaninen ist hinsichtlich seines ausserordentlich hohen S-Gehaltes das von Berdez und Nencki[1]) aus menschlichem Milz- und Lebersarkom dargestellte Phymatorhusin, welches sie aus den entfetteten und getrockneten Organen mit 1 Proc. kalter Kalilösung extrahirten, mit Salzsäure ausfällten und dann mit Salzsäure von 10 Proc. kochten. Ein Theil des Pigmentes ging dabei in Lösung und schied sich beim Erkalten in Form amorpher Körner aus, die in Wasser löslich sind und deshalb zunächst nur auf Fliesspapier von der Mutterlauge befreit und getrocknet wurden. Durch das Trocknen waren sie in Wasser unlöslich geworden und konnten nun mit Wasser ausgewaschen werden. Den bei der Analyse zweier in dieser Weise dargestellten Präparate im Mittel gefundenen Daten entspricht am besten die Formel

(55) $C_{24}H_{20}N_4S_2O_7$

	Berechnet	Gefunden
C	53,33	53,19
H	3,70	3,84
N	10,37	10,53
S	11,85	11,27

Sie analysirten auch den Antheil des Pigmentes, der beim Kochen mit 10 proc. Salzsäure ungelöst geblieben war. Er scheint die gleiche Zusammensetzung zu haben, wie der gelöste, obgleich bei seiner Analyse 0,5 Proc. C mehr und 1,2 Proc. S weniger gefunden wurden.

Abgesehen von dem ausserordentlich hohen S-Gehalt stimmt das Phymatorhusin in Bezug auf die, im Vergleich zu den Eiweiss-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 348. 1886.

stoffen, geringe Menge des N und namentlich des H vollständig mit dem Charakter der übrigen Sarkomelanine überein.

5. Auch das von Mörner[1]) aus einer melanotischen Geschwulstmasse durch Digeriren mit Essigsäure von 50 Proc. auf dem Wasserbade vom Eiweiss möglichst befreite Pigment gehört zu den schwefelreichen Melaninen. Die Essigsäure enthielt indess auch beim letzten Digeriren noch Eiweiss, so dass das Präparat also nicht ganz eiweissfrei gewesen sein kann, auch nicht nachdem es noch auf dem Wasserbade mit Salzsäure von 0,4 Proc. behandelt war. Darauf ist es zurückzuführen, dass dieses Sarkomelanin im Verhältniss zum C weit mehr H enthält, als eines der im Vorstehenden aufgeführten Präparate. Allerdings ergaben die beiden von Mörner ausgeführten Bestimmungen recht weit auseinanderliegende C- und H-Zahlen, und zwar C—55,32 und 56,13, H—5,65 und 6,33 so dass die nachstehende, zum Vergleich mit dem Phymatorhusin auf 2 Atome S berechnete Formel vielleicht kaum annähernd die wahre Zusammensetzung des Pigmentes wiedergiebt.

(56) $C_{36}H_{43}N_7S_2O_7 + 1\frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	55,67	55,72
H	5,92	6,00
N	12,62	12,30
S	8,24	7,97

6. Aus einem melanotischen Milztumor vom Pferde stellte Miura das Pigment durch Fäulniss, Verdauung, Erwärmen mit verdünnter Natronlauge, Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether dar. Den von ihm gefundenen Zahlen entspricht die Formel

(57) $C_{45}H_{38}N_{10}SO_{19}$

	Berechnet	Gefunden
C	54,82	54,50
H	4,90	5,06
N	11,84	11,75
S	2,70	2,72

Wenn man diese Formel auf 68 Atome C umrechnet, so nähert sie sich, abgesehen vom S, der des Hippomelanins minus 2 Molec. H_2O. Doch macht die Anwendung der Fäulniss auch dieses Präparat wie das von Dressler zu einem wenig zuverlässigen.

7. Aus letzter Zeit liegen von Brandl und Pfeiffer[3]) Analysen des Farbstoffes der melanotischen Sarkome vor. Sie behandelten

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XI. S. 115. 1887.
2) Virchow's Archiv. Bd. CVII. S. 250. 1887.
3) Zeitschr. f. Biolog. Bd. XXVI. S. 348. 1890.

die Knoten und härteren Theile mit künstlichem Magensaft und isolirten den feinkörnigen Niederschlag durch Coliren und Decantiren. Die „reinsten“, nicht vorher in Kali gelösten Präparate gaben, nach Abzug von 0,5 Proc. Fe, bei der Analyse Werthe, denen dem S-Gehalte nach am besten die nachstehende Formel entspricht.

(58) $C_{76}H_{67}N_{13}S_2O_{28} + \frac{1}{2}H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	54,22	54,14
H	4,04	4,22
N	10,82	10,61
S	3,80	3,64

Die geringe Anzahl der H-Atome kennzeichnet das Präparat als reines, mit Eiweissstoffen gar nicht oder nicht wesentlich verunreinigtes Sarkomelanin.

Von den **normalen thierischen Pigmenten** haben Scherer[1]) und Sieber[2]) das Pigment der Chorioidea und Sieber auch das der menschlichen Haare untersucht. Doch lassen sich auf Grund der mitgetheilten analytischen Daten einigermaassen zuverlässige Formeln nicht berechnen, namentlich weil für das Augenpigment die S-Bestimmungen fehlen.

Ein besonderes Interesse verdienen die aus letzter Zeit stammenden Untersuchungen von Abel und Davis[3]) über das Pigment der Haut und der Haare von Negern, weil die an beiden Orten vorkommenden Farbstoffe sicher den gleichen Ursprung haben, so dass ihre verschiedene Zusammensetzung geeignet erscheint, über die Vorgänge bei ihrer Bildung Aufschluss zu geben.

Abel und Davis macerirten die gereinigte Epidermis 6 Stunden lang mit dem 20—30fachen Gewicht 5procentiger Kalilauge, versetzten die schwarze Flüssigkeit mit dem 6fachen Volum Alkohol, digerirten dann den schwarzen Niederschlag 10 Tage lang mit kalter 5 bis 10proc. Salzsäure, befreiten die isolirten Körnchen durch Waschen mit Wasser von der Säure, lösten sie durch Erwärmen auf dem Wasserbade in 5—10proc. Kalilauge und fällten das Pigment aus der filtrirten Lösung durch einen Ueberschuss von Essigsäure. Dann wurde es noch durch wiederholtes Lösen in Alkalien und Fällen mit essigsäurehaltigem Alkohol-Aether gereinigt. Die Zahlen, welche bei einer C- und H-, sowie einer N- und S-Bestimmung von jedem der beiden Präparate erhalten wurden, sind auf aschefreie Substanz

1) Ann. d. Chem. u. Pharmac. Bd. XL. S 63. 1841.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. XX. S. 362. 1886.
3) The Journ. of experiment medicine. Vol. I. No. III. p. 361. July 1896.

berechnet und stimmen für das Epidermispigment am besten zu der folgenden Formel:

(59) $C_{78}H_{66}N_{18}S_2O_{30}$

	Berechnet	Gefunden
C	52,05	51,83
H	3,67	3,86
N	14,01	14,01
S	3,55	3,60

Das Pigment aus den Haaren wurde in derselben Weise dargestellt, wie das aus der Haut. Nach den Resultaten der Analyse eines Präparats ist seine Zusammensetzung in Bezug auf die vorstehende Formel:

(60) $C_{78}H_{51}N_{13}S_2O_{30} + 3^1/_2H_2O$

	Berechnet	Gefunden
C	52,70	52,74
H	3,26	3,53
N	10,24	10,51
S	3,60	3,34

Nach dieser Zusammensetzung stehen diese Melanine zu einander in einem ähnlichen Verhältniss, wie die drei Sarkomelanine unter einander (vergl. oben S. 77). Das stickstoffärmere Pigment der Haare ist in diesem Falle aus dem stickstoffreicheren Hautpigment wahrscheinlich unter Aufnahme von Wasser durch Austritt von NH_3 entstanden, nach folgender Gleichung:

$$\underbrace{C_{78}H_{66}N_{18}S_2O_{30}}_{\text{Hautpigment}} + 5H_2O = \underbrace{C_{78}H_{51}N_{13}S_2O_{30}}_{\text{Haarpigment}} + 3^1/_2H_2O + 5NH_3 + 1^1/_2H_2O$$

Das Hautpigment wird also, falls aus ihm das Pigment der Haare entsteht, bei seiner Aufnahme in die letzteren stickstoff- und wasserstoffärmer. Damit zugleich nehmen solche Pigmente eine dunklere Färbung an, und das stimmt mit der Thatsache überein, dass beim Menschen das Haar dunkler gefärbt zu sein pflegt, als die Haut.

Als nächstes Resultat der vorstehenden Untersuchungen über die melanotischen Pigmente ist vor allem die Thatsache hervorzuheben, dass unter den aufgeführten pathologischen und normalen Melaninen nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben. Auch wenn man berücksichtigt, dass manche der analysirten Präparate nicht einheitliche Verbindungen, sondern Gemenge ähnlich zusammengesetzter Pigmente gewesen sein mögen, andere wiederum, wie z. B. die mit Salzsäure gekochten Präparate des Hippomelanins und Phymatorhusins, bei der Darstellung die oben (S. 80) erwähnten Veränderungen erlitten haben könnten, und dass die bei den Analysen

gefundenen Zahlen in der Regel mehr als eine Formel zulassen, so darf doch mit Sicherheit geschlossen werden, dass die durchgängige Verschiedenheit dieser Substanzen keine zufällige ist, sondern von der Art ihrer Entstehung aus den Eiweissstoffen direct bedingt wird. Die dabei thätigen Vorgänge lassen sich allerdings nicht durch glatte Formelgleichungen veranschaulichen, weil wir es hier offenbar mit einer langen Stufenfolge von Umwandlungsproducten der Eiweissstoffe zu thun haben, deren Bildung ungezwungen mit der des Humus verglichen werden kann. Es ist schon darauf hingewiesen, dass bei ihrer Entstehung Ammoniakabspaltung und Wasseraustritt eine grosse Rolle spielen müssen. Wahrscheinlich wird der Wasserstoffgehalt ausserdem durch Oxydation vermindert. Das Material aber, aus dem sie durch diese Vorgänge unmittelbar hervorgehen, können nicht die genuinen Eiweissstoffe, sondern nur Spaltungsproducte derselben sein. Denn nach den für die verschiedenen schwefelhaltigen Eiweissstoffe berechneten Formeln ist das Serumalbumin am schwefelreichsten. Es enthält von allen auf 1 Atom S die geringste Zahl von C-Atomen, nämlich 78. Vergleichen wir damit die Melanine, so haben wir auf 1 Atom S im Maximum 68 und im Minimum, beim Phymatorhusin, 12 Atome C. Es kann daher nicht zweifelhaft sein, dass, wahrscheinlich durch fermentative Einwirkung, ähnlich wie bei der Antipeptonbildung (vergl. S. 32) kohlenstoffhaltige Gruppen, vielleicht auch Leucin und Tyrosin, abgespalten werden, dass dadurch im Vergleich zum C schwefelreichere Verbindungen entstehen, und dass aus diesen dann die Melanine hervorgehen. Die Muttersubstanzen der letzteren sind als solche Reste der Eiweissmoleclüle anzusehen, die einer weiteren Spaltung nicht unterliegen können. Sie entstehen auch hier gleichsam durch eine Nebenreaction. Nur in dieser Weise lässt es sich erklären, dass die Pigmentbildung im thierischen Organismus unter generellen und individuellen, sowie unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen so ausserordentlich grossen Schwankungen unterliegt, bald äusserst reichlich, bald verschwindend gering ist.

Solche und weitere Fragen über das Wesen der Vorgänge, durch welche in der Pflanze der Aufbau, im thierischen Organismus der Umbau der Eiweissstoffe sich vollzieht, werden sich um so schärfer formuliren und der Beantwortung um so näher bringen lassen, je mehr es gelingt, das bereits vorhandene Material zu sichten und die durch Messen und Wägen gewonnenen Thatsachen von dem anhaftenden Ballast zu sondern und sie unter einander Glied für Glied in Zusammenhang zu bringen.

II.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Strassburg.

128. Das Sphacelotoxin, der specifisch wirksame Bestandtheil des Mutterkornes.

Von

Dr. C. Jacobj,
Privatdocent und erster Assistent des Institutes.

(Mit 1 Abbildung.)

Einleitung.

In seiner im Jahre 1885 erschienenen Arbeit über die wirksamen Bestandtheile des Mutterkornes berichtete Kobert[1]) über zwei neue von ihm aus dieser Drogue isolirte wirksame Substanzen, von denen er die eine, welche einen sauren Charakter besass, als Sphacelinsäure, die andere, ein Alkaloid, als Cornutin bezeichnete. Beide Präparate stellten extractartige, braune Massen dar, und es gelang nicht die in ihnen enthaltenen wirksamen Principien in chemisch reiner Form der Analyse zu unterwerfen; auch erlaubte die ungenügende Reinheit der Substanzen nur eine chemische Charakterisirung allgemeinerer Art. Da sich beide Substanzen aber in ihrer pharmakologischen Wirkung sowohl untereinander, als auch von den bis dahin bekannten Mutterkornbestandtheilen wesentlich unterschieden, so konnten sie als in pharmakodynamischem Sinne rein angesehen und ihnen die entsprechenden neuen Namen beigelegt werden.

Auf Grund der von ihm ausgeführten eingehenden pharmakologischen Untersuchungen charakterisirt Kobert die Wirkung der beiden Substanzen folgendermassen: Das Cornutin, das sich nur in äusserst geringen Mengen im Mutterkorne findet, ist ein ungemein heftiges Krampfgift[2]), welches schon in Gaben von $^1/_{32}$ mg am Frosch und in Gaben von wenigen Milligrammen am Warmblüter heftige

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. p. 317 ff.
2) l. c. p. 364.

Krämpfe mit nachfolgender Lähmung erzeugt; die eigenartige Wirkung der Sphacelinsäure besteht dagegen in einer Beeinflussung der Gefässe, welche am Hahne am deutlichsten hervortritt, indem sie hier zu einer violetten Verfärbung des Kammes und Bartes mit eventuell nachfolgender trockener Gangrän desselben führt. Ebenso wie diese letztere Wirkung dem Cornutin, so fehlt, und dies ist besonders wichtig, die krampferregende Wirkung der Sphacelinsäure vollständig.

Neben der Wirkung auf die Gefässe kommt der Shpacelinsäure auch die dem Mutterkorne eigenthümliche Wirkung auf den Uterus zu, indem sie denselben zu jenen energischen, als Tetanus uteri bezeichneten Bewegungen anregt, welche im Stande sind zur Austreibung des Inhaltes des schwangeren Uterus zu führen. Kobert sah deshalb die Sphacelinsäure für den therapeutisch werthvollen Bestandtheil des Secale an.[1]) Das Cornutin dagegen ruft erst in Gaben, welche eine schwere, allgemeine Vergiftung bedingen, Contractionen der Gebärmutter hervor, diese sind aber unregelmässig, den durch Pilocarpin hervorgerufenen[2]) ähnlich und dementsprechend nicht geeignet, eine regelrechte Ausstossung der Frucht herbeizuführen.

Kobert äusserte sich deshalb damals ausdrücklich dahin, dass unter diesen Umständen wohl Niemand gewillt sein werde, das Cornutin als wehentreibendes Mittel praktisch zu verwenden.

Im Laufe der Jahre hat Kobert in auffallender Weise diese seine ursprüngliche Ansicht über die Bedeutung der genannten beiden Substanzen geändert, ja so zu sagen in das Gegentheil umgekehrt, indem er neuerdings das Cornutin für den therapeutisch allein werthvollen, die Sphacelinsäure für den ein blosses toxicologisches Interesse beanspruchenden Bestandtheil des Mutterkornes erklärt.[3])

Berücksichtigt man, dass dieser Wechsel der Auffassung nicht auf neuen eingehenderen chemischen oder pharmakologischen Untersuchungen des Cornutins oder der Sphacelinsäure beruht, solche Untersuchungen sind, so weit mir wenigstens bekannt, nicht ausgeführt worden, sondern dass derselbe sich offenbar wesentlich auf die mit den beiden genannten Präparaten in der Praxis erzielten Resultate stützt, die allerdings nicht im Einklange mit den früheren Versuchen zu stehen scheinen, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass die Frage, welcher Substanz das Mutterkorn seine therapeutische, und

1) cf. l. c. p. 378.

2) cf. l. c. p. 366.

3) Arbeiten d. pharmakolog. Inst. z. Dorpat. Bd. XI—XII. S. 302.

welcher es seine toxische Bedeutung verdanke, noch immer nicht mit der wünschenswerthen Klarheit gelöst ist. Ja man gewinnt den Eindruck, dass zur Zeit die Mutterkornfrage eher unklarer ist, als damals nach dem Erscheinen der ersten Publikation Kobert's.

Es veranlasste mich dies schon vor mehreren Jahren von Neuem mich der Untersuchung des Secale cornutum zuzuwenden, und zwar zunächst in der Absicht, den in der Sphacelinsäure Koberts enthaltenen wirksamen Körper in chemisch reiner, analysirbarer Form zu isoliren und auf seine Wirkungen zu prüfen.

Erst nach langen Bemühungen gelang es mir die fragliche Substanz in freiem Zustande zu gewinnen. Es ergab sich nämlich im Laufe der Untersuchung die unerwartete Thatsache, dass jenes, in der Sphacelinsäure Kobert's enthaltene, wirksame Princip an chemisch ganz verschiedenartige Körper gebunden sich in der Drogue findet. Dieser Umstand machte es nöthig jene Verbindungen und deren Componenten einzeln zu untersuchen, wodurch der Umfang der Arbeit wesentlich vergrössert und ihr Abschluss bedeutend verzögert wurde.

Im Interesse des leichteren Verständnisses des etwas verwickelten Materiales erscheint es zweckmässig mit einer kurzen zusammenfassenden Darstellung, der über die chemische Beziehung der einzelnen Bestandtheile gewonnenen Thatsachen zu beginnen.

Die mit der Zeit schnell abnehmende Wirkung des Mutterkornes selbst, sowie der aus ihnen hergestellten Präparate wies darauf hin, dass die wirksamen Bestandtheile offenbar sehr zersetzlicher Natur seien. Es wurden deshalb von mir bei der Isolirung soweit als möglich alle eine solche Zersetzung begünstigenden Eingriff, vor allem die Anwendung von Wasser, Alkalien, sowie höherer über 60° liegende Temperaturen vermieden, und ich suchte zunächst, soweit thunlich, die Trennung durch Extraction und Fällung mit leicht siedenden Flüssigkeiten zu erreichen.

Das mit Petroleumäther möglichst entfettete Mutterkornpulver wurde mit Aether am Rückflusskühler erschöpft.

Nach dem Einengen des Aetherauszuges wurde derselbe mit Petroläther gefällt, wobei ein gelbbrauner Niederschlag entstand, der sich getrocknet und im Vacuum von Flüssigkeit völlig befreit als ein harziges, gelbbraunes Pulver darstellte.

Durch lösen dieses Pulvers in Aether und wiederholte fractionirte Umfällung mit Petroläther gelang es mit den letzten Fällungen einen schönen hellgelben, völlig N-freien Körper zu gewinnen,

der schon in Gaben von 0,1 g am Hahne die von Kobert zuerst beobachtete und von Grünfeld[1]) neuerdings nach Gaben von 1—2 g frisch, aus neuem Mutterkorn hergestellter Sphacelinsäure ebenfalls beschriebene charakteristische Verfärbung des Hahnenkammes ohne irgend welche krampfhafte Nebenerscheinungen erzeugte, weshalb derselbe auch zunächst für den reinen wirksamen Bestandtheil der Sphacelinsäure gehalten wurde.

Spätere Versuche ergaben indessen, dass, wenn man die aus dem ätherischen Rohextract mit Petroläther gefällten gelbbraunen Massen wiederholt mit concentrirter Essigsäure auszieht und den getrockneten Rückstand dann in Aether löst und in der eben angegebenen Weise ebenfalls fractionirt mit Petroleumäther fällt, man zwar gleichfalls ein schön hellgelbes, Nfreies Präparat erhält, welches sich chemisch durchaus wie das erstbeschriebene verhält, bei der pharmakologischen Prüfung am Hahne aber sich durchaus wirkungslos erweist.

Aus der bei dieser Extraction des Rohextractes mit Essigsäure gewonnenen sauren Lösung liess sich weiter durch Fällen derselben mit kohlensaurem Natron ein Alkaloid isoliren, das seinerseits genau die gleichen Wirkungen am Hahne hervorrief wie jene erstgenannte gelbe, wirksame Substanz, aber bereits bei Anwendung kleinerer Menge von 0,02—0,03 g, also etwa 4mal so wirksam war, als jener gelbe Körper. Diese amorphe Alkaloidfällung gab, mit conc. Salzsäure und Alkohol eingedunstet, auf dem Wasserbade einen prachtvoll dunkelvioletten etwas bräunlich gefärbten Rückstand. Löste man dieses amorphe graue Alkaloidpulver in Aether und etwas Alkohol und liess die Lösung mit Petroläther bis zur Trübung versetzt stehen, so schieden sich von einer erst gelben, bald grünwerdenden Harzmasse überzogene, farblose Krystalle aus. Diese Krystalle liessen sich durch Abwaschen mit Alkohol und durch wiederholtes Umkrystallisiren als farblose Nadeln erhalten, die ebenfalls alle Eigenschaften eines Alkaloids besassen, und auch die eben erwähnte Farbenreaction schon bei Anwendung von $^1/_{10}$ mg sehr deutlich und mit ganz rein violetter Farbe gaben. Diese Krystalle mussten demnach als die in jenem amorphen Alkaloidpräparate enthaltene reine Base aufgefasst werden. Bei einer Prüfung am Hahne erwies sich dieses reine krystallisirte Alkaloid indessen selbst bei Gaben von 40 mg als völlig wirkungslos.

---

1) Grünfeld, Beiträge zur Kenntniss der Mutterkornwirkung. Arbeiten d. pharmak. Inst. z. Dorpat. Bd. VIII. S 129. 1892.

Durch fractionirte Fällung der ätherischen Lösung jener den Alkaloidkrystallen bei der ersten Ausscheidung anhaftenden Harzmassen mit Petroläther wurde endlich ein grün verfärbter, harzartiger Körper gewonnen, welcher nur Spuren von N enthielt, die offenbar von geringen Resten des sich auch durch eine ganz schwache violette Farbenreaction kenntlichmachenden unwirksamen Alkaloids herrührten. Von diesem Harze, das später wie wir sehen werden auch völlig Alkaloid-, und dem entsprechend Nfrei erhalten werden konnte, genügte aber am Hahne schon die Gabe von 0,005—0,008 g, um die charakteristische Verfärbung des Kammes, sowie die später zu beschreibenden, der gelben wirksamen Substanz ebenso wie dem grauen amorphen Alkaloid eigenen Erscheinungen hervorzurufen.

Dieses letztgenannte Harz, das keinen ausgesprochen sauern Charakter besitzt und offenbar den im Sinne der Kobert'schen Sphacelinsäure wirksamen Bestandtheil des Mutterkornes in reiner Form darstellt, wollen wir als Sphacelotoxin bezeichnen, da Schmiedeberg diese Bezeichnung schon 1888 für den zwar damals noch nicht dargestellten, aber von ihm in der Sphacelinsäure Kobert's vermutheten wirksamen Bestandtheil wählte.[1]) Bezeichnen wir weiter den oben erwähnten, unwirksamen, N-freien, schön goldgelben Körper, der weder eine Säure, noch auch eine Base darstellt und mit keinem der bis dahin beschriebenen Mutterkornbestandtheile identisch ist, als Ergochrysin, das unwirksame, krystallisirende, bisher ebenfalls noch nicht beschriebene Alkaloid aber als Secalin, so werden wir den wirksamen gelben Körper, so wie das wirksame amorphe Alkaloidpräparat, da beide als Verbindungen des Sphacelotoxins mit jenen an sich unwirksamen Substanzen aufgefasst werden müssen, zweckmässig als Chrysotoxin und Secalintoxin bezeichnen können.

Wie aus dem Gesagten ersichtlich, ist demnach der jetzt als Chrysotoxin benannte Körper die gleiche Substanz, welche ich vor zwei Jahren beschrieb und welcher damals der Name Sphacelotoxin gegeben wurde, weil sie auf Grund der von mir zu jener Zeit festgestellten Thatsachen für den reinen, im Sinne der Sphacelinsäure wirksamen Bestandtheil des Mutterkornes gehalten werden musste, ein Irrthum, der sich erst im Laufe der weiteren Untersuchung in der dargelegten Weise aufklärte und so zu der obigen Aenderung der Nomenclatur nöthigte.

1) cf. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. 1888. p. 136.



Da dem Sphacelotoxin sowohl jene eigenartige, die Mutterkorngangrän bedingende Wirkung auf die Gefässe, als auch die specifische Wirkung auf den Uterus zukommt, so muss dasselbe als der wichtigste und therapeutisch werthvolle Bestandtheil der Drogue betrachtet werden. In freiem Zustande ist das Sphacelotoxin indessen sehr leicht zersetzlich, in Verbindung mit dem Secalin und vor allem mit dem Ergochrysin dagegen als Secalintoxin und Chrysotoxin haltbarer; so kommen praktisch zunächst jene beiden Verbindungen in Betracht. Mit ihnen sind deshalb und weil das reine Sphacelotoxin nur in kleinen Mengen und sehr schwer zu gewinnen war, die im Folgenden wiedergegebenen eingehenderen pharmakologischen Untersuchungen angestellt worden.

Nach diesem orientirenden Ueberblicke wollen wir uns nun der eingehenden Besprechung der Darstellung und Eigenschaften der betreffenden Substanzen, sowie deren Wirkung zuwenden.

Da sichere chemische Anhaltepunkte für die Charakterisirung der wirksamen Mutterkornbestandtheile zunächst noch fehlten, so war es erforderlich, bei der Isolierung der betreffenden Substanzen stets das Thierexperiment heranzuziehen, um Schritt für Schritt die wirksamen von den unwirksamen Bestandtheilen zu trennen, und da, wie bereits erwähnt, es meine Absicht war, speciell das in der Sphacelinsäure Kobert's enthaltene wirksame Princip zu isoliren, so wurde von mir die Wirksamkeit meiner Präparate vornehmlich an Hähnen geprüft, von denen Kobert ja constatirt hatte, dass sie auf die Sphacelinsäure mit jener charakteristischen violetten Verfärbung des Kammes, die eventuell zur Gangrän führen kann, reagiren. Die Application der verschiedenen Präparate geschah, je nach der Beschaffenheit derselben und der Grösse der beizubringenden Menge der Substanz, entweder in Form von Pillen per os oder subcutan in Lösung. Später konnte für die ganz reinen in Wasser leicht löslichen Präparate auch die intravenöse Injection benutzt werden.

I. Chemischer Theil.

A. Chrysotoxin.

Darstellung des Chrysotoxins und seine chemischen Eigenschaften.

Bei der Gewinnung des Chrysotoxins wurde, wie bereits kurz erwähnt, folgendermassen verfahren:

Das fein gemahlene Mutterkorn wurde zunächst durch gründliches Ausziehen mit Petroläther möglichst vollständig von Fett befreit. Es gehen dabei in den Petroläther ausser dem Fett nennenswerthe Mengen wirksamer Substanzen nicht mit über, wie dies auch schon von verschiedenen Seiten constatirt wurde, und auch von mir von Neuem bestätigt werden kann. Selbst Gaben des nach Verdunsten des Petroläthers zurückbleibenden Fettes von 2 g erwiesen sich an Hähnen als durchaus wirkungslos. Das von Fett befreite Mutterkornpulver wurde mit wasserfreiem Aether am Rückflusskühler, vor dessen freier Oeffnung zum Schutz gegen Eintritt von Feuchtigkeit ein Chlorcalciumrohr befestigt war, bis zur Erschöpfung extrahirt, wobei der abfliessende Aether zuerst eine braune, allmählich immer reinere hellgelbe Färbung annahm.

Das mit Aether in dieser Weise erschöpfte Mutterkornpulver erwies sich in einer Gabe von 15 g, welche einem Hahn innerhalb ½ Stunde in Form von Pillen beigebracht wurde, ebenfalls als völlig wirkungslos, während die gleiche Gabe des Mutterkornpulvers vor der Extraction mit Aether einen anderen Hahn innerhalb 3 Tagen tödtete.

Die Hauptmasse der wirksamen Substanz konnte somit als vom Aether aufgenommen angesehen werden. Die vereinigten Aetherauszüge wurden, um ein Steigen der Temperatur über 60° zu vermeiden, im Vacuum zur Syrupconsistenz eingedunstet und darauf mit Petroläther versetzt, wobei zuerst dunkelbraune, später hellere Flocken ausfielen. Mit dem Petrolätherzusatz wurde unter Umschwenken des Kolbens bis zur völligen Ausfällung fortgefahren.

Bei dieser Fällung werden etwa noch vorhandene Fettreste von der Aether-Petrolätherlösung zurückgehalten, so dass der gewonnene, mehr oder weniger bräunlich gelbe Niederschlag, von welchem nach dem Absitzenlassen die klare, fast farblose Lösung bequem abgegossen werden kann, schon nahezu fettfrei ist.

Nach dem Abgiessen der klaren Petrolätherlösung wurde der Rückstand mit möglichst wenig wasserfreiem Aether aufgenommen, und die dunkle Lösung unter beständigem Umschwenken abermals in gut verschlossenem Kolben fractionirt mit Petroläther gefällt, indem derselbe allmählich in kleinen, gerade eben eine Trübung hervorrufenden Portionen zugesetzt wurde. Es fielen dabei zunächst dunkelbraune an den Wänden des Kolbens anhaftende Harzmassen aus. Allmählich nahm der Aether nach dem Absitzenlassen einen anfänglich mehr rothgelben, bei weiterem Zusatz von Petroläther reingelben Farbenton an. Fuhr man dann mit dem Zusatz von

Petroläther zu der in einem neuen Ballon abgegossenen Lösung fort, so entstanden zunächst gröbere Flocken, welche intensiv, aber rein gelb waren, allmählich wurden dieselben immer feiner und nahmen immer hellere Farbe an. Zeigte die klare Lösung endlich eine lichtgelbe Färbung, so wurde sie nochmals abgegossen und nun durch weiteren Zusatz grösserer Mengen von Petroläther auf einmal die noch gelöste Substanz völlig ausgefällt. Die hierbei entstehenden, ganz blassgelben feinen Flocken wurden in einer Aetheratmosphäre schnell abfiltrirt, im Vacuum über Schwefelsäure der noch anhaftende Aether verdunstet, und die Substanz zur völligen Trockne gebracht. Auf diese Weise erhielt ich das Chrysotoxin als ein völlig geruch- und geschmackloses Pulver, das auch bei wiederholter fractionirter Fällung die gleiche Farbe behielt. Im Gegensatz zu der Kobert'schen Sphacelinsäure ist dasselbe sehr leicht und mit gelber Farbe in Aether löslich. Die Löslichkeit in Aether ist so gross, dass es sich sogar in gleichen Gewichtstheilen desselben zu lösen vermag, eine Eigenschaft, welche später zur bequemen Herstellung grösserer Mengen benutzt wurde, indem man die erste durch Petroläther gewonnene, unreine braune Fällung mit wenig Aether behandelte, wobei dieser fast nur das leichtlösliche Chrysotoxin (Spasmotin) aufnimmt. Das dann durch Fällung dieser Aetherlösung mit Petroläther gewonnene Präparat ist indessen doch nicht so rein als das nach obiger Methode durch fractionirte Fällung erhaltene, vielmehr haften ihm, wie wir später sehen werden, noch kleine Mengen Secalintoxins an, und es bedarf zur völligen Reinigung doch nochmals der fractionirten Umfällung.

In Aether, Chloroform, Alkohol, Essigäther, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff ist das Chrysotoxin leicht löslich. Auch concentrirte Schwefelsäure und Eisessig lösen es mit gelber Farbe. Unlöslich dagegen ist es in Petroläther, Wasser und verdünnten Säuren.

In kaustischen Alkalien löst es sich unter Bildung der entsprechenden Alkaliverbindungen sehr leicht und mit intensiv goldgelber Farbe, die beim Erwärmen unter Veränderung der Substanz in orange und schliesslich in ein dunkles Rothbraun übergeht.

In kohlensauren Alkalien und Ammoniak ist es unvollkommen und schwer und, wie es scheint, nur infolge einer sich vollziehenden Veränderung löslich. Aus allen alkalischen Lösungen kann durch Säuren, kurze Zeit nach dem Lösen schon durch Einleitung von Kohlensäure, aus der Lösung in kohlensauren Alkalien sogar schon durch den Zusatz doppelkohlensauren Natrons ein Theil desselben als hellgelbe Flocken wieder ausgefällt werden. Dieser Umstand ebenso

wie die geringe Löslichkeit in Ammoniak sprechen dafür, dass man es nicht mit einer wirklichen Säure, sondern vielmehr mit einer phenolartigen Verbindung zu thun hat, welche vielleicht den Anthracenen oder Phenanthrenen nahesteht. Entsprechend seiner Löslichkeit in Alkalien kann es aus der Aetherlösung durch alkalisches Wasser ausgeschüttelt werden und geht beim Ansäuern der gewonnenen wässerig-alkalischen Lösung wieder in den Aether über.

Lässt man die Substanz mit überschüssigen Alkalien, auch ohne dass sie erwärmt wird, etwas längere Zeit in Berührung, so verändert sie ihr Verhalten, indem sie nun bald nicht mehr durch Kohlensäure, später auch nicht mehr durch Essigsäure gefällt werden kann. Der endlich nur noch durch Salzsäure gewinnbare Niederschlag ist dann von ziegelrother Farbe und löst sich unter Austreiben der Kohlensäure sehr leicht in kohlensauren Alkalien, sowie auch in Ammoniak, hat also nun den Charakter einer wirklichen Säure angenommen. Diese so entstandene Säure, die wir als Ergochrysinsäure bezeichnen wollen, erwies sich aber in kohlensaurem Natron gelöst und intravenös injicirt, in Gaben von 0,2 g an Hähnen als durchaus unwirksam, während das Chrysotoxin schon zu 0,1 g sehr energische Wirkungen bedingte. Es hatte also das Chrysotoxin bei seiner Umwandlung in Ergochrysinsäure seine Wirkung eingebüsst. Unter diesen Umständen ist es verständlich', dass, wenn man das Chrysotoxin unter Benutzung von Alkalien aus dem Mutterkorn zu isoliren versuchen würde, sich dann sehr leicht ein beträchtlicher Theil desselben in die unwirksame Ergochrysinsäure umzuwandeln Gelegenheit hätte, wodurch die auf diesem Wege gewonnenen Präparate ungleich, in ihrer Wirkung jedenfalls aber weniger wirksam ausfallen müssten, als das reine Chrysotoxin. Als ein solches ergochrysinsäurehaltiges Präparat scheint aber die Sphacelinsäure Kobert's angesehen werden zu müssen. Hierfür spricht einerseits die Darstellungsmethode, bei welcher Alkalien ihre Wirkung sehr wohl zu entfalten im Stande sind, ferner der Umstand, dass die in ihrer Wirkung qualitativ dem Chrysotoxin gleichartige Sphacelinsäure, wie Kobert selbst angiebt, einen ausgesprochenen Säurecharakter besitzt, vor allem deutet darauf aber der folgende Versuch hin.

Durch die Güte der Firma Boehringer in Waldhof war mir ein genau nach den Vorschriften von Kobert und Bombelon hergestelltes Shpacelinsäurepräparat zur Verfügung gestellt. Als ich 2 g desselben mit Petroläther extrahirte, blieb beim Verdunsten des Petroläthers als Rückstand 1,35 g einer fettartigen, unwirksamen Masse zurück. Der in Petroläther unlösliche Rest mit Aether gelöst und die Aetherlösung mit Petroläther gefällt, lieferte nach dem Trocknen 0,49 g eines rothgelben Niederschlags,

welcher sich wie ein Chrysotoxin verhielt, das einige Zeit der Einwirkung von Alkali ausgesetzt wurde. Die gesammte Menge, also fast ein halbes Gramm dieser Substanz, einem Hahne auf einmal subcutan injicirt, rief aber nur eine Wirkung hervor, wie sie einer etwa 7 mal kleineren Chrysotoxingabe entspricht.

Sollen die Alkaliverbindungen des Chrysotoxins rein und ohne eine Schädigung der Wirksamkeit gewonnen werden, so verfährt man, da dieselben in wasserfreiem Aether so gut wie unlöslich sind, am besten in der Weise, dass man in die ätherische Lösung des freien Chrysotoxins eine Lösung des Alkalis in absolutem, 99 proc. Alkohol langsam unter Umschwenken einträgt, wobei ein Ueberschuss von Alkali zu vermeiden ist. Es fällt dann die Alkaliverbindung in schönen, intensiv gelben Flocken aus, die in Aetheratmosphäre abfiltrirt, schnell abgepresst und im Vacuum über Schwefelsäure getroknet, ein goldgelbes, feines Pulver darstellen, das sich in Wasser in jedem Verhältniss löst, ohne jedoch an sich hygroskopisch zu sein, sofern eben kein Ueberschuss von Alkali bei der Fällung angewandt wurde. Ist dagegen freies Alkali vorhanden, so färbt sich das nun hygroskopische Pulver bald roth und verliert durch Bildung von Ergochrysinsäure an Wirksamkeit. Auch diese Natronverbindung rief bei Hähnen in etwa gleich grosser Dose wie das freie Chrysotoxin die charakteristische Verfärbung des Kammes hervor. Sie behält ihre Wirksamkeit und Löslichkeit vor Feuchtigkeit geschützt, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, mehrere Jahre bei. Löst man dasselbe in Wasser und fällt die Lösung mit Kohlensäure oder Essigsäure, so kann aus der Alkaliverbindung das reine, in Wasser unlösliche Chrysotoxin wieder gewonnen werden. Die Ammoniumverbindung erhält man in entsprechender Weise durch Einleiten von trockenem Ammoniakgas in die ätherische Lösung.

Da nach dem Kochen des Chrysotoxins mit Salzsäure sich Zucker nicht nachweisen lässt, so liegt eine Glykosidverbindung offenbar nicht vor. Auch sei erwähnt, dass eine Aldehydreaction nicht erhalten werden konnte.

Lange Zeit bedurfte es, bis es gelang, die Substanz in krystallisirter Form zu gewinnen. Liess man die ätherische, alkoholische oder Chloroformlösung langsam eindunsten, so erhielt man zwar in dem dabei entstehenden dicken Syrup häufig massenhafte kleine, mikroskopische, besonders im polarisirten Lichte deutlich erkennbare Krystalle, welche feine Nadeln oder Blättchen darstellten, indessen war die Menge derselben immer eine so geringe, dass ihre Isolirung aus dem Syrup nicht möglich war.

Eine kleine Menge reiner Krystalle konnten aus der Lösung in Eisessig derart gewonnen werden, dass dieselbe in einer U förmigen, luftleer gepumpten Röhre eingeschmolzen und dann durch Eintauchen des die Lösung enthaltenden Schenkels in lauwarmes Wasser die Essigsäure allmählich in den anderen Schenkel überdestillirt wurde. Es schieden sich dann aus der concentrirten Lösung die Krystalle in kleinen Rosetten aus.

In Form von Sphärokrystallen konnte das Chrysotoxin aus Benzol leichter erhalten werden, wenn man eine in der Wärme gesättigte Lösung langsam einengte, wobei sich der Boden des Gefässes mit einer aus eckigen Kugeln bestehenden Kruste überzog.

Erst nach längeren Bemühungen gelang es 1895 Herrn Dr. Braun, welcher sich auf Veranlassung der Firma Böhringer mit der Darstellung grösserer Mengen Chrysotoxins nach meiner Angabe beschäftigte, reine Krystalle dadurch zu gewinnen, dass er die kaltgesättigte Aetherlösung einige Zeit verschlossen stehen liess. Es fand sich dann nach 24 Stunden ein aus feinen Nadeln bestehender Niederschlag. Doch konnten auch auf diese Weise immer nur geringe Mengen gewonnen werden, da die Ausbeute nur wenige Procente der angewandten Substanz betrug, und durch weiteres Einengen der Mutterlauge eine neue Ausscheidung von Krystallen nicht zu erzielen war.

Es fragte sich nun zunächst, ob die auf die verschiedene Weise erhaltenen Präparate wirklich eine einheitliche Substanz darstellten, und es wurde desshalb zur Analyse derselben geschritten. Da bei der Verbrennung von 0,025—0,05 g der für die Analysen bestimmten Substanzen mit Natrium, in welches die Proben vollständig eingewickelt wurden, und nachfolgender Berlinerblauprobe keine Spur Stickstoff nachzuweisen war, so konnten diese Substanzen als N-frei angesehen werden. Die ersten 1893 ausgeführten Analysen wurden mit Präparaten angestellt, bei deren Gewinnung zum Theil der gewöhnliche, einen höheren Siedepunkt von 60—70° besitzende Petroläther verwendet war. Auch war zunächst von der Anwendung höherer Temperaturen beim Trocknen der Substanzen abgesehen, und dieselben waren nur im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur zur Gewichtsconstanz gebracht. Es ergaben diese ersten Verbrennungen im Mittel von 5 Analysen 62,42 Proc. C und 6,36 Proc. H, und man hätte aus ihnen vielleicht die Formel $C_{21}H_{26}O_8$ berechnen können, welche C 62,07 H 6,40 verlangt. Indessen differirten die einzelnen Werthe, welche zwischen 61,87 Proc. und 62,70 Proc. für C, sowie 6,03 Proc. und 6,8 Proc. für H lagen, doch so sehr, dass man an eine Verunreinigung der Präparate den-

ken musste. Da die Möglichkeit vorlag, dass es geringe Mengen der im benutzten Petroläther enthaltenen hochsiedenden Kohlenwasserstoffe gewesen seien, welche bei dem angewandten Trockenverfahren in den Präparaten zurückblieben und die Abweichung der Werthe von einander veranlasst hatten, so wurden weitere Analysen ausgeführt, bei denen nur solche Präparate zur Verwendung kamen, die unter Benutzung leicht siedenden Petroläthers als Fällungsmittel gewonnen oder aus der Natriumverbindung in wässriger Lösung ausgefällt waren. Ausserdem wurden aber nun die Substanzen zum Theil im Vacuum über Schwefelsäure bei 100° zur Gewichtsconstanz gebracht, da sich ergab, dass sie dabei eine tiefer gehende Veränderung offenbar nicht erleiden. Diese Analysen, welche an Präparaten angestellt wurden, die, wie man aus der Tabelle ersieht, auf die verschiedenste Weise hergestellt waren, ergaben folgende Werthe.

No.	Darstellung der Substanz	Menge	C %	H %
I	durch Lösen in Aether āā und Fällung mit Petroläther	0,1135 g	59,82	5,43
II	Präparat I nochmals fractionirt gefällt, letzte Fällung	0,0430 g	59,76	5,43
III	aus Benzol mit Petroläther gefällt . .	0,1270 g	59,82	5.43
IV	nach Lösung in kohlensaurem Natron und sofortigem Fällen mit HCl	0,2905 g	59,96	5,05
V	Krystalle aus Aether	0,1410 g	59,83	4,83
		Im Mittel also	C 59,83	H 5,23

Diesen Werthen würde annähernd die Formel $C_{21}H_{22}O_9$ entsprechen, welche C 60,28 und H 5,26 verlangt.

Auch die mit den verschiedenen Präparaten nach der Methode von Raoult mittelst des Beckmann'schen Apparates[1]) ausgeführten Moleculargewichtsbestimmungen entsprachen annähernd dieser Formel. Es wurde als Lösungsmittel Eisessig benutzt, und es ergab:

1. das gleiche Präp. wie Analyse I im Moleculargew. = 462
2. = = = = = II = = = 405
3. = = = = = III = = = 379
4. = = = = = IV = = = 410

Es beträgt also das Mittel = 414

Die Formel $C_{21}H_{22}O_9$ würde aber ein Moleculargewicht von 418 verlangen.

Eine weitere Reihe von Analysen, bei welchen die aus der Natronverbindung durch Fällung mit Säuren gewonnene Substanz bei

1) Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. II. S. 638. 1888.

gewöhnlicher Temperatur, im Vacuum, über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebracht wurde, ergaben wesentlich andere Zahlen, wie die folgende Tabelle zeigt.

No.	Substanz	C %	H %
I	aus Natronverbindung durch HCl gefällt . .	57,9	5,7
II	das gleiche Präparat	57,5	5,6
III	aus Natronverbindung gefällt	57,71	5,88
IV	" " "	58,17	5,47
V	zweimal aus alkal. Lösung mit Essigsäure gefällt	57,56	5,61
	Im Mittel	C = 57,76	H = 5,65

Für diese Zahlen stimmt aber sehr wohl die Formel $C_{21}H_{24}O_{10}$, welche 57,7 Proc. C und 5,5 Proc. H verlangt.

Man sieht sofort, dass sich diese Formel von der auf Grund der vorigen Analysengruppe aufgestellten nur dadurch unterscheidet, dass sie um 1 O und 2 H reicher ist, und also das nach Ausfällung aus wässrig alkalischer Lösung gewonnene und im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur zur Gewichtsconstanz gebrachte Chrysotoxin als ein Hydrat des ursprünglich aus der Aether-, Benzo-, Chloroform- etc. lösung mit Petroleumäther ausgefällten angesehen werden kann.

Nach diesen Ergebnissen der Analysen schien man berechtigt, anzunehmen, dass die verschiedenen amorphen und krystallisirten Präparate einen einheitlich chemischen Körper darstellten, zumal sich auch bei den neben der chemischen Untersuchung stets angestellten physiologischen Controlversuchen an Hähnen wesentliche Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Präparate nicht bemerkbar gemacht hatten, und die gelegentlich beobachtete quantitative Verschiedenheit der Wirksamkeit sich durch ungleiche Resorptionsbedingung erklären liess. Da, wie bereits erwähnt, auf Grund ihres chemischen Verhaltens die Substanz als eine Säure nicht wohl angesehen werden konnte, so erschien es auch nicht zweckmässig, dieselbe als Sphacelinsäure nach dem Vorgange Kobert's zu bezeichnen, und es wurde derselben deshalb aus dem schon Anfangs erwähnten Grunde die Bezeichnung Chrysotoxin gegeben.

Dass dieses Chrysotoxin oder Spasmotin mit keinem der bisher bekannten Mutterkornbestandtheile identisch ist, sondern einen neuen Körper darstellt, ergiebt sich bei Berücksichtigung seiner Eigenschaften ohne Weiteres.



B. Das Secalintoxin.

Seine Darstellung und chemischen Eigenschaften.

Während ich mit den im Vorhergehenden mitgetheilten Untersuchungen über das Chrysotoxin noch beschäftigt war, erbot sich mir die Firma F. C. W. Boehringer & Söhne, dasselbe in grösseren Mengen herzustellen.[1])

Bei der fabrikmässigen Darstellung wurde, wie bereits erwähnt, etwas anders verfahren, als es von mir für die Gewinnung des ganz reinen Chrysotoxins angegeben worden ist. Um die umständliche fractionirte Fällung zu umgehen, behandelte man das nach der ersten Fällung mit Petroläther aus dem Aetherauszug gewonnene Rohproduct mit wenig Aether, so dass nur die leichtlöslichen Theile in denselben übergingen, und fällte dann diese Lösung mit Petroläther, wobei allerdings ein sich zu gleichen Theilen in Aether lösendes, schönes, rein gelbes Präparat resultirte. Dieses Präparat gab indessen, genauer untersucht, bei der Stickstoffprobe, wenn grössere Mengen, 0,03—0,05 g, Substanz angewandt wurden, einen wenn auch geringen Niederschlag von Berlinerblau. Es war dieses Präparat also mit einem stickstoffhaltigen Körper verunreinigt. Auch trat bei solchen nicht völlig reinen Präparaten, wenn man sie mit verdünntem, salzsäurehaltigem Alkohol längere Zeit unter wiederholtem Alkoholzusatz kochte, eine violette Färbung der Lösung auf, welche noch deutlicher wahrnehmbar wurde, wenn man nach Verjagen des Alkohols die saure wässrige Lösung mit Aether ausschüttelte, wobei derselbe das Chrysotoxin und dessen Umwandlungsproducte aufnahm, während die wässrige Lösung eine mehr oder weniger rein violette Farbe zeigte. Diese Reaction erhielt man aber bei Anwendung des ganz reinen Chrysotoxins nicht.

Es handelte sich nun zunächst darum, diesen stickstoffhaltigen Körper aus dem unreinen Chrysotoxin in grösseren Mengen zu isoliren. Dies gelang in der Weise, dass die verunreinigten Präparate in Aether gelöst und mit verdünnter Essigsäure ausgeschüttelt wurden. Aus der so gewonnenen wässrig sauren Lösung liess sich dann durch Zusatz von kohlensaurem Natron in grauen Flocken eine Substanz fällen, welche sich in verdünnten Säuren wieder löste und nach wiederholtem Lösen und Umfällen aus verdünnter Essigsäure schliesslich

1) Nur durch das bereitwillige Entgegenkommen dieser Firma, welche mir in den letzten Jahren das gesammte für die Untersuchung nöthige Material zur Verfügung stellte, wurde es möglich diese in dem vorliegenden Umfange durchzuführen, wofür ich ihrem Inhaber, Herrn Dr. Engelhorn, auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

getrocknet, ein fast weisses Pulver darstellte. Diese Substanz gab bereits bei Anwendung kleiner Mengen eine sehr deutliche Stickstoffreaction und ebenso beim Kochen mit salzsäurehaltigem Alkohol jene erwähnte violette Färbung. Man konnte diese violette Reaction mit der so gereinigten Substanz noch einfacher und schöner erhalten, wenn man dieselbe mit Alkohol und concentrirter Salzsäure einige Male in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade eindunstete. Bei Anwendung des letztgenannten Verfahrens hinterliess auch noch ein $^1/_{10}$ mg einen sich in salzsaurem Alkohol schön violett lösenden Rückstand. Ja man konnte mit Hülfe dieser Reaction auch die Anwesenheit minimaler, durch die Stickstoffreaction nicht mehr sicher nachweisbarer Mengen des Alkaloids im Chrysotoxin dadurch dem Nachweise zugänglich machen, dass man das betreffende Präparat in Aether in grösserer Menge löste und die Lösung mit wenig concentrirter Salzsäure ordentlich ausschüttelte, sodann den Aether von letzterer abgoss und die Säure in einer Porzellanschale wiederholt unter Zusatz von Alkohol und neuer concentrirter Salzsäure eindunstete. Bei Anwesenheit auch von Bruchtheilen eines Milligrammes des Alkaloids trat dann die violette Färbung hervor.

In Säuren gelöst gab die Substanz mit den üblichen Alkaloidreagentien entsprechend gefärbte Niederschläge, und zwar war der Niederschlag bei Zusatz

von Kaliumquecksilberjodid — hellgelb
„ Phosphormolybdänsäure — schmutziggelb
„ Phosphorwolframsäure — schmutziggrau
„ Kaliumwismuthjodid — roth
„ Jodjodkalium — rothbraun
„ Platinchlorid — grauweiss
„ Goldchlorid — schmutziggrau.

Am empfindlichsten war die Reaction mit Kaliumquecksilberjodid, welches noch bei einer Verdünnung von 0,05 mg in 1 ccm starke Trübung, bei 0,025 mg noch Opalescenz gab. Die isolirte Substanz war also oder enthielt doch jedenfalls ein Alkaloid.

Da von Keller[1]) der Einwand erhoben worden ist, die von mir seiner Zeit als Sphacelotoxin bezeichnete, jetzt Chrysotoxin benannte Substanz verdanke ihre Wirksamkeit nur einer Verunreinigung mit einem von ihm für Cornutin gehaltenen Alkaloide, Keller[2]) aber für dieses sein Alkaloid als besonders charakteristische Reaction eine

1) Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. Jahrg. XXXIV. Nr. 8. S. 72.

2) Mittheilungen über die Werthbestimmung von Droguen. Schweizerische Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1894. S. 151—126, 133—136, 141—158.

schöne violette, dann ins Blaue übergehende Färbung angiebt, welche auftritt, wenn kleine Mengen des Alkaloids in conc. Schwefelsäure gebracht werden, mein Alkaloid aber diese Farbenreaction ebenfalls gab und auch sonst die Eigenschaften der von Keller beschriebenen und für Cornutin gehaltenen Base zeigte, so liegt der Gedanke nahe, dass dies isolirte Alkaloid das Kobert'sche Cornutin sei.

Es wurde dasselbe von mir aber sofort auf seine Wirkung an Hähnen geprüft, und die betreffenden Orientirungsversuche[1]) führten zu dem durchaus unerwarteten Resultate, dass die Hähne, statt auf die angewandte Dose von etwa 20 mg unter dem Bilde der Cornutinvergiftung mit Krämpfen zu erkranken, absolut keine andere Erscheinungen als jene nach der Anwendung des Chrysotoxins, später noch näher zu beschreibenden zeigten. Es traten die ganz charakteristische Verfärbung des Kammes, die Hypnose und Dyspnoe in typischer Weise auf. Ebenso wenig konnten an Fröschen Krämpfe durch dieses Alkaloid, weder bei Anwendung grösserer, noch auch kleinerer Gaben hervorgerufen werden, und auch an Säugethieren erwies sich die Wirkung der durch Chrysotoxin erzeugten gleich, und frei von krampfhaften Symptomen. Es ist somit klar, dass das isolirte, mit dem Keller'schen offenbar identische Alkaloid auf keinen Fall Cornutin sein kann, da, wie Eingangs erwähnt, dieses ein heftiges Krampfgift ist. Wie man die eigenthümliche Uebereinstimmung in der Wirkung mit dem Chrysotoxin freilich auffassen sollte, war zunächst dunkel, da man ein Alkaloid mit dieser Wirkung bis dahin nicht kannte. Es handelte sich deshalb zunächst vor allem darum, die betreffende Base, die wir, da sie mit keinem der bisher bekannten Mutterkornalkaloide indentisch zu sein scheint, als Secalintoxin bezeichnen wollen, so wie sie durch die obige Darstellungsmethode gewonnen war, näher kennen zu lernen.

Die Untersuchung ergab Folgendes: Sehr leicht löslich ist das Secalintoxin in Alkohol, Essigäther, Benzol und Chloroform, weniger leicht in Aether und Tetrachlorkohlenstoff; es lässt sich demzufolge aus den schwach alkalischen Lösungen mit diesen Lösungsmitteln zum grössten Theile ausschütteln. Unlöslich ist es in Petroläther und Benzin, so dass mit diesen es aus den obigen Lösungsmitteln gefällt werden kann. Es löst sich in ganz geringen Mengen in Wasser und lässt sich durch die beschriebene violette Reaction nach Eindunsten desselben nachweisen. In verdünntem Ammoniak und Natronlauge löst es sich gleichfalls, wenn auch nur in sehr geringen Mengen,

1) Diese Versuche wurden in den Monaten September bis December 1894 ausgeführt.

dagegen ist es in concentrirtem Ammoniak und Natronlauge leichter löslich, fällt dann aber beim Verdünnen der Lösungen nicht wieder aus. In verdünnten kohlensauren Alkalien ist es so gut wie unlöslich. In Eisessig, verdünnter Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure und Citronensäure löst es sich, frisch aus wässriger Lösung gefällt leicht, lässt sich mit Hülfe solcher sauren Lösungen aus dem Aether ausschütteln und geht beim alkalischmachen der wässrigen Lösung zum grössten Theil wieder in Aether über. Ebenso ist es leicht löslich in concentrirter Salzsäure und Schwefelsäure, in letzterer mit braungelber Farbe, welche, wie bereits erwähnt, wenn ganz kleine Mengen der Substanz angewendet werden, später blauviolett wird, ebenso wie beim Eindunsten mit concentrirter Salzsäure. In den sauren Lösungen erzeugt Zusatz von Alkalien eine sehr starke Fällung, auch wenn die Reaction noch eine stark saure ist, und es gelingt nicht, durch Zusatz der Substanz zu noch so verdünnter Essigsäure eine neutrale Reaction herzustellen. Es besitzt das Secalintoxin also jedenfalls nur sehr schwach basische Eigenschaften.

Das oxalsaure Salz kann, da es in Aether unlöslich ist, leicht dadurch erhalten werden, dass man die ätherische Lösung mit alkoholischer Oxalsäure fällte; auf diese Weise konnte es auch aus der ätherischen Lösung des dasselbe enthaltenden unreinen Chrysotoxins gewonnen werden. Ebenso lässt es sich mit trockener Salzsäure, Milch-, Phosphor- und Pikrinsäure aus seiner Aetherlösung fällen. Indessen wurde die Oxalsäureverbindung für die weitere Untersuchung am meisten benutzt. Die durch Fällung mit HCl gewonnene Verbindung erleidet offenbar schon beim Ausfällen eine theilweise Zersetzung, was aus der dunkleren Farbe zu schliessen ist. Die weisse Oxalsäureverbindung ist frisch gefällt in Wasser leicht löslich, verändert sich indessen allem Anscheine nach allmählich, wie auch das Secalintoxin selbst, so dass nach einiger Zeit ein Theil der Substanz schwerer löslich wird und als kleisterartige dunkle Masse zunächst auf dem Filter zurückbleibt, um erst bei Anwendung grösserer Mengen Wasser allmählich in Lösung zu gehen. Dieser Kleister giebt indessen auch, wenn er gut abgewaschen wird, immer noch die violette Farbenreaction und erwies sich auch in Alkohol gelöst an Hähnen ebenso wirksam, wie der leicht lösliche Theil. Auffallend war es, dass alle wässrigen Lösungen des Secalintoxins sehr stark schäumen. Da eine Zuckerabspaltung nicht zu erzielen war, kann ein Glykosidkörper nicht vorliegen.

Um möglichst reine Präparate zu gewinnen, wurde der Art verfahren, dass das mit Essigsäure aus dem unreinen Chrysotoxin aus-

gezogene Secalintoxin mit kohlensaurem Natron gefällt, das so gewonnene, nach dem Trocknen ein graues Pulver darstellende Präparat in Aether, Chloroform oder Benzol gelöst und dann fractionirt wiederholt umgefällt wurde. Es stellte dann trocken ein fast weisses, kreidiges Pulver dar, welches sich in Aether oder Alkohol mit schwach gelber Farbe löste. Wurde dasselbe im Vacuum scharf getrocknet und dann im Mörser zerrieben, so sprühte die Substanz auseinander und haftete an Glas, Papier etc., da sich durch das Reiben die Partikelchen offenbar elektrisch geladen hatten.

Die Analyse zweier solcher Präparate, welche durch Fällen mit Petroläther aus der Aetherlösung und abermaliges Umfällen aus Chloroform mit Petroläther gewonnen waren, ergaben folgende Werthe.

	C	H	N
I	64,78	9,93	—
II	—	—	11,71
III	—	—	11,79

Die Analysen I und II wurden an dem gleichen Präparat ausgeführt.

Zu diesen Zahlen würde am besten stimmen die Formel $C_{13}H_{24}N_2O_2$, welche C 65,00, H 10,00, N 11,66 verlangt.

C. Die Beziehung zwischen dem Chrysotoxin und dem Secalintoxin.

1. Das Ergochrysin.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, bestand hinsichtlich der Wirkung qualitativ nahezu eine vollständige Uebereinstimmung zwischen dem Chrysotoxin und dem Secalintoxin, obgleich chemisch die beiden Substanzen die allergrössten Verschiedenheiten aufweisen.

Der Umstand, dass sich das Secalintoxin als offenbar wirksamer erwiesen hatte als das Chrysotoxin, führte, wie schon erwähnt, Anfangs zu der ja auch von Keller ausgesprochenen Vermuthung, dass die Wirksamkeit des letzteren nur auf einer Verunreinigung mit dem ersteren beruhe. In der That sprach für eine solche Annahme bei oberflächlicher Betrachtung auch die bereits erwähnte Thatsache, dass sich aus dem nicht sehr sorgfältig gereinigten Chrysotoxin Secalintoxin isoliren liess.

Ich machte sogar noch eine weitere Beobachtung, welche ebenfalls zu Gunsten der Keller'schen Auffassung sprechen konnte. Als ich nämlich das secalintoxinhaltige Chrysotoxin, um es zu reinigen, so lange mit Essigsäure extrahirte, bis sich in ihm absolut keine die violette Farbenreaction gebende Substanz mehr nachweisen

liess, was am schnellsten dadurch erreicht wurde, dass ich das Chrysotoxin einige Male in Eisessig löste, durch Zusatz von Wasser aus der sauren Lösung ausfällte und auf den Filter sorgfältig auswusch, so zeigte sich, dass das in dieser Weise gereinigte Chrysotoxin, welches sonst seine chemischen Eigenschaften beibehalten hatte, am Hahne selbst in grossen Gaben von 0,3 g völlig wirkungslos geworden war. Es kam nur zu vermehrten dünnen, gelben Kothentleerungen ohne Verfärbung des Kammes.

Die Analyse dieses unwirksamen Chrysotoxins ergab aber, und das musste ebenfalls auffallen, genau die gleichen Zahlen, wie die des früher besprochenen wirksamen, stickstofffreien und, wie nachträglich auch nochmals constatirt werden konnte, keine violette Reaction gebenden Präparates.

Ein Chrysotoxin, das dreimal in Eisessig gelöst und mit Wasser gefällt und ausgewaschen wurde, beim Ausschütteln der ätherischen Lösung von 0,4 g mit conc. HCl und Eindunsten der letzteren keine violette Reaction gab, lieferte bei der Analyse: C = 57,56 Proc., H = 5,61 Proc.

Die Analyse der aus Sphacelotoxinnatrium mit Säure ausgefällten Verbindung ergab aber im Mittel von 5 Analysen C 57,76, H 5,65.

Wir wollen diese unwirksame gelbe Substanz als Ergochrysin bezeichnen, womit dann auch die Bezeichnung der durch Behandlung mit Alkalien aus dem Chrysotoxin sich bildenden unwirksamen Säure als Ergochrysinsäure verständlich wird.

Diese völlige Unwirksamkeit des Ergochrysins bei dem chemisch durchaus gleichartigen Verhalten mit dem Sphacelotoxin war, wie gesagt, sehr geeignet, die Vorstellung zu erwecken, dass das Chrysotoxin nur ein mit Secalintoxin verunreinigtes Ergochrysin sei. Indessen standen doch einer solchen Annahme bereits sehr wichtige andere Thatsachen entgegen. Vor allem die eine, dass sowohl amorphe, wie krystallisirte Chrysotoxinpräparate hergestellt waren und auch wieder hergestellt wurden, welche sich als sehr wirksam, dabei aber doch als absolut N frei, und, was noch mehr sagte, auch frei von der die violette Reaction gebenden Substanz, also von Secalintoxin erwiesen hatten und bei erneuter sorgfältigster Controlle von Neuem erwiesen. Ferner die Thatsache, dass Gaben von 5 mg des Secalintoxins einer Menge, welche bei Anstellung der violetten Farbenreaction in der bereits angegebenen Weise auf keinen Fall dem Nachweise entgehen kann, am Hahne noch so gut wie keine Wirkungen zu bedingen im Stande waren.

Unter diesen Umständen musste man zu der Annahme gedrängt werden, dass in beiden Substanzen eine gemeinsame, schon in sehr

kleinen Mengen wirksame Componente enthalten sein müsse, welche als solche die den beiden Verbindungen gemeinsamen pharmakologischen Wirkungen bedinge, und es erschien deshalb zunächst vor Allem nöthig, auch das bis dahin nur in amorpher Form gewonnene und untersuchte Secalintoxin in krystallisirter, absolut reiner Form auf seine Wirkung zu prüfen, um zu sehen, ob dieser Vermuthung entsprechend etwa dasselbe durch die Reinigung, ebenso wie das Ergochrysin, unwirksam werde.

2. Das Secalin.[1])

Die Versuche, aus dem bisher beschriebenen und als Secalintoxin bezeichneten Präparate ein krystallisirtes Alkaloid zu gewinnen, führten, wenn auch nur bei einer sehr geringen Ausbeute, doch bald zum Ziele.

Versetzte ich nämlich eine concentrirtere, durch fractionirte Fällung mit Petroläther gereinigte, schön hellgelbe Aetherlösung des Secalintoxins gerade mit so viel Petroläther, dass eben eine Trübung auftrat, und liess sie mehrere Tage gut verschlossen stehen, so schieden sich schöne weisse Krystallnadeln aus, welche sich bei allmählich immer wieder bis eben zur Trübung gesteigertem Petrolätherzusatz vermehrten. Freilich bildete sich fast gleichzeitig ein Anfangs rein hellgelber, bald aber dunkelgrün werdender Harzniederschlag, welcher die Krystalle zum Theil überzog. Dieses Harz war indessen in Alkohol leichter löslich als die Krystalle, und es liessen sich deshalb, freilich mit einigem Verlust, die letzteren durch Abwaschen mit Alkohol von den anhaftenden Harzmassen befreien und durch wiederholtes Umkrystallisiren schliesslich wirklich absolut rein in einigen millimeterlangen Krystallsäulchen erhalten.

Die Gesammtmenge der so gewonnenen, reinen Krystalle war allerdings äusserst gering, indessen reichte sie hin, um die folgenden Eigenschaften festzustellen. Mit conc. Salzsäure und Alkohol gelöst, gab die krystallisirte Substanz beim Eindunsten, schon ehe die Lösung zur Trockne gebracht war, einen prachtvoll rein violetten, später bei wiederholtem Eindunsten fast blau gefärbten Rückstand, und es genügten die geringsten Spuren der Substanz, um diese Reaction anzustellen. Ferner gaben diese Krystalle auch bei Anwendung geringer Mengen die Stickstoffreaction sofort sehr deutlich. In den sauren Lösungen derselben erzeugten die beim Secalin-

1) Diese Isolirung und pharmakolog. Prüfung des reinen krystallisirten Secalins wurde in den letzten Monaten des Jahres 1894 ausgeführt.



toxin erwähnten Alkaloidreagentien ebenfalls die gleich gefärbten Niederschläge.

Die alkoholische Lösung der Krystalle zeigte ein prachtvolles blaues Fluoresciren.

Es kann somit darüber kein Zweifel bestehen, dass diese Krystalle das von Keller für Cornutin gehaltene, die violette Farbenreaction gebende Alkaloid in der reinsten Form darstellen. Hätte Keller recht, so hätte dasselbe sich als äusserst wirksam erweisen müssen. Der obigen Vermuthung entsprechend ergab sich indessen, dass Gaben von 5—10 mg ebenso wie solche von 20, ja sogar von 40 mg auf einmal subcutan in alkoholischer Lösung einem Hahne injicirt, absolut wirkungslos waren, obgleich doch schon 20 mg des früher beschriebenen und zur Herstellung der Krystalle benutzten Secalintoxins in gleicher Weise applicirt, sehr ausgesprochene und anhaltende Violettfärbung des Kammes, sowie Dyspnoe und Durchfälle hervorriefen. Es war also offenbar dieses reine krystallisirte Alkaloid, welches die violette Farbenreaction des Secalintoxins bedingte, nicht identisch mit dem Secalintoxin selbst, sondern nur ein unwirksamer Bestandtheil desselben, entsprechend dem Ergochrysin im Chrysotoxin. Dieses krystallisirende reine, die violette Farbenreaction gebende, aber unwirksame Alkaloid wollen wir als **Secalin** bezeichnen, da es mit keinem der bisher mit Namen belegten Mutterkornalkaloide identisch sein dürfte, mit dem Cornutin Kobert's nicht, weil es keine Krämpfe erzeugt, mit dem Ergotinin Tanret's nicht, weil es allem Anscheine nach in seiner chemischen Zusammensetzung von demselben stark abweicht, wie die gleich aufzuführende Analyse zeigen wird.

Dieses Secalin verhielt sich, soweit eine Untersuchung desselben bei der geringen vorhandenen Menge bisher möglich war, in chemischer Hinsicht folgendermaassen. Es ist in Chloroform leicht löslich, in Aether, Alkohol und Benzol wenig löslich, in kaltem Tetrachlorkohlenstoff fast unlöslich, löst sich aber in allen diesen Flüssigkeiten beim Erwärmen leichter. In Petroläther ist es so gut wie ganz unlöslich, ebenso in kaltem Wasser, verdünntem Ammoniak und Natronlauge. In kochendem Wasser lösen sich dagegen zwar minimale, aber durch die violette Reaction doch noch deutlich nachweisbare Mengen. In Eisessig, sowie in verdünnter Essig- und Salzsäure löst es sich langsam aber vollkommen auf und lässt sich durch Alkalien aus den Lösungen wieder fällen. Leider war, wie bereits erwähnt, die gewonnene Menge eine so geringe, dass es bisher nicht möglich war, eine Analyse der Krystalle selbst auszuführen. Indessen

wurde ein in Gaben von 26 mg am Hahne völlig unwirksames amorphes Alkaloidpräparat einmal in etwas grösserer Menge aus dem Secalintoxin dadurch gewonnen, dass dieses zuerst in das oxalsaure Salz übergeführt, als solches in Wasser gelöst, mit kohlensaurem Natron gefällt, gut ausgewaschen, in ammoniakalischem Wasser suspendirt, mit Aether ausgeschüttelt und aus der mit Wasser gewaschenen Aetherlösung mit Petroläther gefällt wurde.

Leider gelang es bei Wiederholung des Versuches aus unbekannten Gründen nicht ein gleiches unwirksames Präparat zu gewinnen.

Dieses in jener relativ grossen Gabe unwirksame schön weisse Präparat ergab bei der Analyse, zu welcher die Menge gerade eben ausreichte, folgende Werthe.

C 49,01	H 7,79	—	
—	—	N 11,62	
C 49,01	H 7,79	N 11,62;	O 31,58.

Wie man sieht, ist zwar der Stickstoffgehalt nahezu der gleiche wie bei dem wirksamen Secalintoxin, bei welchem die Analyse ja C = 64,78, H 9,93, N 11,75 ergab, indessen weichen die C- und H-Werthe erheblich ab, indem diese Substanz fast 15 Proc. mehr an C und etwa 2 Proc. weniger an H enthält. Schon durch die Analyse sind also beide Substanzen als verschiedenartige charakterisirt. Wollte man eine Formel für dieses unwirksame Alkaloidpräparat auf Grund dieser einen Analyse berechnen, so würde mit den gefundenen Zahlen am besten die Formel $C_{29}H_{55}N_6O_{14}$ übereinstimmen, welche verlangt C = 48,9 Proc., H = 7,73 Proc., N = 11,8 Proc.

Da der für das Ergotinin Tanret[1]) aufgestellten Formel $C_{35}H_{40}N_4O_6$ C 68,62 Proc., H 6,53 Proc., N 9,15 Proc. entsprechen, so wird man dasselbe wohl kaum weder mit dem Secalin, noch auch mit dem Secalintoxin für identisch ansehen können. Freilich bedarf es hier noch weiterer Analysen, welche mit der krystallisirten Base selbst angestellt werden müssen, ehe man sich ein Urtheil über diese Substanz und ihre etwaige Beziehung zum Ergotinin gestatten kann.

3. Das Sphacelatoxin.

Wie bereits erwähnt, schieden sich beim Auskrystallisiren des eben beschriebenen unwirksamen Secalins auf Zusatz von Petroläther zur Aetherlösung des Secalintoxins neben den Krystallen auch amorphe, erst gelbe, dann nach einiger Zeit schön grün werdende Harzmassen aus, welche in Alkohol leichter löslich, von den Krystallen abgewaschen werden konnten. War mit dem Petrolätherzu-

1) Tauret, Annales de Chimie et d. Physique. 5. Ser. T. XVII. p. 505. 1879.

satz so lange fortgefahren worden bis auch bei längerem Stehen eine Zunahme der Krystalle nicht mehr zu bemerken war, wobei die Lösung selbst auch eine grüne Farbe annahm und löste man sodann nach abgiessen der Aether-Petrolätherlösung die Harzmassen mit möglichst wenig Alkohol von den Krystallen ab, vereinigte diese Lösung mit der abgegossenen grünen Aether-Petrolätherlösung und fällte fractionirt mit Petroläther weiter, so erhielt man bei der letzten Fällung eine grüne Harzmasse. Dieses Harz gab die Stickstoffreaction selbst bei Anwendung grösserer Mengen von Substanz (20 mg), die in Natrium eingewickelt, verbrannt wurden, nur äusserst schwach, es trat erst am 2. Tage ein spurenhafter Niederschlag von Berlinerblau auf und mit conc. Salzsäure und Alkohol behandelt entstand auch bei wiederholtem Eindunsten ein grünbrauner, nur einen eben wahrnehmbaren violetten Hauch zeigender Rückstand.

Diese ursprünglich gelbe, sich bald grün verfärbende harzartige Substanz, welche, wie man wohl annehmen durfte, die in ihr enthaltenen Spuren von Stickstoff einer noch vorhandenen geringen Verunreinigung mit Secalin verdankte, erwiesen sich nun im Gegensatz zu den unwirksamen Alkaloidkrystallen des reinen Secalins als äusserst wirksam am Hahne, da bereits eine Gabe von 8 mg, in Alkohol gelöst und subcutan injicirt, genügte, um eine sehr starke violette Verfärbung des Kammes und Bartes und gleichzeitig heftige Dyspnoë sowie die sonstigen charakteristischen Wirkungen des Chrysotoxins und Secalintoxins zu erzeugen. Nicht das Alkaloid Secalin, sondern dieses ursprünglich gelbe Harz musste also als die wirksame Componente des Secalintoxins und, wie man nun annehmen muss, wohl auch als die des Chrysotoxins angesehen werden. Diese Substanz wollen wir, wie Eingangs erwähnt, als **Sphacelotoxin** bezeichnen, da sie offenbar denjenigen Bestandtheil des Mutterkornes darstellt, für welchen Prof. Schmiedeberg seinerzeit diese Bezeichnung wählte, da er einen derartigen Körper in der Sphacelinsäure Kobert's als deren wirksamen Bestandtheil vermuthete.

Für die Annahme, dass wirklich das Sphacelotoxin das im Chrysotoxin wirksame Princip sei, sprechen aber die folgenden beiden Versuche.

Es wurde eine Lösung des absolut reinen unwirksamen zur Analyse benutzten Ergochrysins in Aether mit der alkoholischen Lösung jenes eben erwähnten secalinhaltigen grünen Harzes versetzt. Aus der so gewonnenen Lösung wurde mit alkoholischer Natronlauge, wie dies früher bei der Gewinnung des Chrysotoxinnatriums beschrieben

ist das Ergochrysin wieder gefällt. Diese Fällung, deren Auszug mit concentrirter Salzsäure keine Spur einer violetten Farbenreaction ergab, also völlig alkaloidfrei war, erwies sich nun ebenso wie das ursprüngliche Chrysotoxinnatrium und zwar schon in Gaben von 0,065 g sehr wirksam, während 0,030 g des wiedergewonnenen Alkaloidrestes nur eine schwache, bald vorübergehende Verfärbung des Hahnenkammes bewirkten.

Es war also offenbar bei dieser Behandlung dem Ergochrysin die bei der Herstellung durch die Essigsäure zugleich mit Alkaloid Secalin entzogene wirksame Componente, das Sphacelotoxin, wieder zugeführt und so aus dem unwirksamen Ergochrysin das wirksame Chrysotoxin restituirt worden.

Ebenso gelang es auch das Sphacelotoxin von dem gewöhnlichen Secalintoxin an Ergochrysin überzuführen, indem eine kleine Menge unwirksames Ergochrysin zusammen mit einer reichlicheren Menge reinen Secalintoxins in wenig Alkohol gelöst und diese Lösung mit etwas alkoholischer Natronlauge versetzt, dann mit Aether gefällt, die Fällung zur Entfernung des überschüssigen Secalins abermals in Alkohol gelöst und nochmals mit Aether niedergeschlagen wurde. Der letztere Niederschlag erwies sich sogar schon zu 20 mg am Hahn als wirksam, ohne die violette Reaction zu geben oder N zu enthalten. Dieses Präparat war also offenbar sehr reich an Sphacelotoxin. Es handelte sich nun noch darum dieses Sphacelotoxin im freiem Zustande und völlig ergochrysin- und secalinfrei zu gewinnen.

Der Umstand, dass sich das Secalin bei einfachem Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung des Secalintoxins, also ohne einen eigentlichen chemischen Eingriff, unter Bildung von Krystallen abscheiden liess, schien auf eine äusserst lockere Bindung, wenn nicht auf eine blosse Mengung beider Körper hinzuweisen. So war zu hoffen, dass die Isolirung des Sphacelotoxins leicht von statten gehen werde. Die Versuche ergaben indessen, dass die Gewinnung ganz reinen Sphacelotoxins aus dem Secalintoxin, selbst in kleinen Mengen, mit den grössten Schwierigkeiten verbunden ist, da bei den verschiedensten angewandten Verfahren in der Regel ein kleiner Rest des Alkaloids an demselben haften bleibt; mag man die Trennung durch fractionirte Fällung oder dadurch anstreben, dass man das Alkaloid in seine Salze überführt und dann zu entfernen sucht, oder dass man das Sphacelotoxin an andere Basen zu binden sich bemüht.

So konnte constatirt werden, dass zwar nach fractionirter Fällung der Aether, resp. Aether-Alkohol oder der Chloroformlösung des Seca-

lintoxins mit Petroläther die ersten Fällungen, die für das Alkaloid charakteristische violette Reaction am stärksten geben und dabei weniger wirksam sind als die letzte Fällung, welche die Farbenreaction nur noch schwach zeigt, dabei aber wirksamer ist als das Ausgangspräparat. Indessen bei dem immerhin für solche Versuche beschränkten Materiale konnte die fractionirte Fällung nie so weit getrieben werden, dass die letzten Fällungen gar keine violette Reaction mehr gaben.

Ebensowenig gelang eine Trennung der beiden Substanzen nach der Ueberführung des Secalintoxins in seine Salze. Bei der Dialyse des essigsauren Salzes gingen beide Componenten in das Dialysat und waren ebenso im Rückstande noch beide vorhanden. Beim Ausschütteln der wässrigen Lösung des salz-, essig-, schwefel-, oxal- und citronensauren Secalintoxins geht das Sphacelotoxin ebenfalls weder in Aether, noch in Essigäther über, bleibt vielmehr fest an den Salzen des Secalins haften. Nur durch Zusatz von alkoholischer Schwefelsäure zur alkoholischen Lösung des Secalintoxins und darauf folgende Fällung der Lösung mit Aether gelang es aus dem Aether, nach Neutralisation der überschüssigen Schwefelsäure, kleine Mengen secalinfreien, allerdings auch schon wieder zum Theil zersetzten, braunen aber sehr wirksamen Sphacelotoxins zu gewinnen.

Ein Versuch, die Trennung mit Gerbsäure zu erzielen, schlug gleichfalls fehl.

Diese Misserfolge deuteten jedenfalls darauf hin, dass es sich nicht um ein einfaches Gemenge beider Substanzen handle, sondern um eine festere Anlagerung.

Deshalb wurde nun versucht, ob das Sphacelotoxin sich nicht vielleicht dadurch von dem Secalin trennen lasse, dass man es an eine andere Base binden und mit Hülfe dieser vom Secalin losreissen könne. Diese Versuche führten zu etwas günstigeren Ergebnissen. So liess sich der ätherischen Secalintoxinlösung durch Ausschütteln mit Bleiessig eine gelbe Substanz entziehen. Wurde aus der Lösung des Bleiessigs dann mit Aether das noch beigemengte Secalin gut ausgewaschen und dann das Blei mit Schwefelsäure ausgefällt, so liess sich nun aus der wässrigen Lösung mit Essigäther eine gelbe Substanz ausschütteln, die allerdings nach dem Verdunsten des vorher mit Wasser gewaschenen Essigäthers als grünbraunes Harz zurückblieb, aber keine Spur violetter Reaction mehr gab und doch schon zu 5 mg sich am Hahn als sehr wirksam erwies, indem es starke, dunkelviolette Verfärbung von Kamm und Bart, sowie Hypnose, Speichelfluss und Dyspnoe erzeugte. Es war dies also offenbar

secalinfreies, aber zum Theil ebenfalls wieder zersetztes Sphacelotoxin.

Ebenso gelang es, das Sphacelotoxin mit ammoniakalischem Wasser der Aetherlösung des Secalintoxins in kleinen Mengen zu entziehen und nach Verjagen des Aethers aus der getrennten wässrigen Lösung, sowie abfiltriren des sich dabei ausscheidenden Secalintoxins, mit Essigäther auszuschütteln.

Ein entsprechender Versuch mit verdünnter Natronlauge führte zu weniger günstigem Resultat, da diese offenbar zu weit gehende Zersetzung bewirkt.

Am besten gelang die Trennung mit Kalk. Wurde zum Ausschütteln der Aetherlösung des Secalintoxins Kalkwasser benutzt, so ging freilich nur ein Theil des Toxins in die sich gelb färbende wässrige Lösung über und liess sich nach dem Waschen derselben mit Aether und Einleiten von Kohlensäure mittelst Essigäther zum Theil wieder ausschütteln. Die so gewonnene gelbe Lösung färbte sich aber beim Eindunsten auch grünlich, wenn auch weniger stark als bei den bisher erwähnten Versuchen.

Wurde statt des Kalkwassers die ätherische Lösung des Secalintoxins mit feinem Aetzkalkpulver geschüttelt und einige Tropfen Wasser hinzugesetzt, so ging das Toxin der Hauptmenge nach offenbar an den Kalk, der sich gelb färbte, während die Aetherlösung ganz schwach gelb und blau fluorescirend wurde und nach dem Eindunsten mit wenig Alkohol aufgenommen und einige Zeit mit einem Glasstabe umgerührt einen aus kleinen Secalinkrystallnadeln bestehenden dichten Niederschlag ausfallen liess; beim Eindunsten der alkoholischen Lösung schied sich indessen auch hier ein amorphes, gelbes, Secalin und Toxin enthaltendes Harz ab, woraus zu ersehen war, dass ebenfalls hier nicht alles Sphacelotoxin von dem Kalk gebunden war.

Wurde das so erhaltene gelbe Kalkpulver so lange mit Aether abgewaschen, bis der letzte Aether keine Secalinreaction gab und dann in Alkohol gebracht, dem ganz allmählich alkoholische Schwefelsäure zugesetzt wurde, so ging ein Theil des Sphacelotoxins in den Alkohol mit gelber Farbe in Lösung über; indessen behielt der Kalk doch auch bei wiederholter Behandlung mit alkoholischer Schwefelsäure eine gelbe Färbung, die offenbar von den in nicht unbeträchtlichen Mengen festgehaltenen Sphacelotoxins herrührte.

Wurde nach völliger Neutralisation der Schwefelsäure dann diese alkoholische Lösung eingeengt, so erwies sie sich bei subcutaner Injection auch in geringen Mengen als äusserst wirksam am Hahn,

ohne dass sie mit Salzsäure auch nur eine Spur der violetten Secalinreaction gab, allerdings hatte auch in dieser Lösung das Sphacelotoxin wieder infolge beginnender Zersetzung die grünlich braune Färbung angenommen.

Alle Versuche, grössere Mengen reinen Sphacelotoxins zu gewinnen, schlugen einstweilen fehl. Indessen werden diese Versuche fortgesetzt werden, und ich bin überzeugt, dass endlich doch die eingehendere Untersuchung dieser interessanten und wichtigen Substanz möglich werden wird.

Da indessen wegen der allem Anscheine nach sehr leichten Zersetzlichkeit dieser Substanz dieselbe praktisch von geringerem Interesse ist als ihre haltbareren Verbindungen, das Secalintoxin und vor allem das Chrysotoxin, so glaubte ich, die Veröffentlichung der bisher gewonnenen Resultate nicht länger hinausschieben zu sollen.

II. Pharmakologischer Theil.

A. Pharmakologische Wirkungen des Chrysotoxins.

Zu den im Folgenden wiedergegebenen, die Wirkungen des Chrysotoxins betreffenden Versuchen wurde bald das reine, aus Aether, Benzol oder Chloroformlösung ausgefällte Chrysotoxin, bald die leicht lösliche Natronverbindung benutzt. Ersteres wurde entweder in Pillen per os oder in Alkohol oder in kohlensaurem Natron gelöst subcutan oder intravenös gegeben. Die betreffenden Lösungen mit kohlensaurem Natron wurden dann, da sich das Chrysotoxin, wie erwähnt in kohlensaurem Natron schwer löste, in der Regel so hergestellt, dass dasselbe zunächst mit wenig Wasser und einem Tropfen verdünnter Natronlauge in Lösung gebracht wurde, was sehr schnell von Statten geht; damit aber die Lösung kein freies Alkali enthielt und dadurch in ihrer Wirksamkeit verlor, wurde sie sofort mit einer Spur Essigsäure neutralisirt, wobei ein Theil der Substanz ausfiel, welcher sich dann aber bei weiterem Zusatz von einem Tropfen kohlensaurem Natron leicht wieder löste. Die Lösungen wurden immer erst unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt. Bei einer bisweilen vorhandenen geringen Trübung wurden die Lösungen, sofern sie zur intravenösen Injection dienen sollten, stets vorher filtrirt. Der Verlauf der Vergiftung sowie ihre Intensität wechselten selbstverständlich, je nach der die Resorption mehr oder weniger begünstigenden Löslichkeit der angewandten Präparate und der Art ihrer Application, so dass mit der leicht löslichen Natronverbindung bei intravenöser Injection die Vergiftungserscheinungen am schnellsten

und heftigsten auftraten, aber auch infolge der, wie wir später zeigen werden, schnell eintretenden Ausscheidung bald wieder nachlassen, während bei der Application des freien Chrysotoxins per os die Giftwirkung zwar erst nach längerer Zeit eintritt, dafür aber auch längere Zeit anhält.

Auf Grund der im ersten Theile dieser Arbeit dargelegten Thatsache, dass das Chrysotoxin kein einheitlicher Körper ist, liegt der Gedanke nahe, dass die verschiedenen Präparate auch in ihrer Wirksamkeit sehr verschieden ausfallen können, je nachdem sie mehr oder weniger reich an Sphacelotoxin sind. Es ist dies auch in der That der Fall, wenn man bei der Darstellung von den angegebenen Verfahren abweicht, wie der Versuch S. 108 zeigt. Geschieht dies aber nicht, so ist die Wirkung auch quantitativ bei verschiedenen Präparaten nahezu gleich. Hiervon hatte ich reichliche Gelegenheit mich zu überzeugen, da die mir von der Firma Boehringer in den letzten Jahren gelieferten verschiedenen Chrysotoxinpräparte in der gleich grossen Gabe an Hähnen geprüft, stets die gleich starke Wirkung hervorriefen. Diese Gleichmässigkeit ist aber wohl darauf zurückzuführen, dass in dem in der Drogue enthaltenen Chrysotoxin beide Componenten in einem festen, gleichbleibenden Verhältniss an einander gebunden sind, welches bei der angewandten Darstellungsmethode nicht verändert wird.

1. Wirkung des Chrysotoxins an Fröschen.

Die an Fröschen mit dem Chrysotoxinnatrium angestellten Versuche führten zu dem aus der folgenden Versuchstabelle ersichtlichen Resultate.

Versuch I.

	Frosch I	Frosch II	Frosch III	Frosch IV
23. April 11 h. 25 m.	erhält 20 mg Chrysotoxin	30 mg Chrysotoxin	50 mg Chrysotoxin	60 mg Chrysotoxin.
11 h. 27 m.	normal	normal	normal	sperrt das Maul wiederholt auf.
11 h. 37 m.	dito	dito	ertragen beide Rückenlage, können aber noch, wenn auch etwas schlaff, springen.	
12 h. 15 m.	dito	sperrt wiederholt das Maul auf	wie 11 h. 37 m.	Atmung steht.
12 h. 40 m.	dito	nichts Besonderes zu bemerken	kann noch springen, aber sehr schlaff	reagirt a. Druck nicht mehr.
6 h.	dito	dito	dito	macht Brechbewegungen, sonst sehr schlaff und wie 12 h. 40 m.

	Frosch I	Frosch II	Frosch III	Frosch IV
24. April 11 h. Morg.	dito	etwas schlaff, aber sonst normal	kann nicht mehr springen, reagirt auf Druck mit einigen Bewegungen d. Beine.	todt gefunden.
4 h.		hat blutigen Koth entleert, ist sehr schlaff, erträgt Rückenlage	wie um 11 h., reagirt noch auf Drücken der Pfoten.	
7 h.	nichts Besonderes	wie um 4 h.	völlig bewegungslos, Herz schlägt noch, die Diastole scheint etw. verlängert.	
25. April	scheinbar normal	liegt bewegungslos da, Herz schlägt, Magen stark gefüllt, Darm sehr injicirt, stellenweise kleine Hämorrhagieen auch im Dickdarm	wird todt gefunden.	

Man sieht aus dieser Versuchsreihe, dass Gaben bis zu 30 mg herab den Frosch unter den Erscheinungen einer allgemeinen, sich je nach der Grösse der Gabe langsamer oder schneller ausbildenden centralen Lähmung und, wie es den Anschein hat, auch unter einer gleichzeitigen Reizung des Darmkanales zu tödten im Stande sind. Das Herz und die quergestreiften Muskeln werden allem Anscheine nach nicht verändert. Da bei einer anderen Versuchsreihe eine Gabe von 40 mg noch ertragen wurde, eine solche von 50 mg aber ebenfalls den Tod herbeiführte, so darf wohl als die tödtliche Dose beim Frosch eine solche zwischen 30 und 50 mg angesehen werden.

Krämpfe wurden niemals beobachtet, obwohl, vornehmlich seitdem von Keller erhobenen Einwurf, die Wirkung meines Chrysotoxins beruhe auf Beimengungen von Cornutin, ganz besonders darauf geachtet wurde. Dieses absolute Fehlen von Krämpfen ist aber ein sicherer Beweis dafür, dass meine Präparate eine auch nur spurenweise Beimengung von Cornutin nicht enthielten, da ja das Cornutin wie Kobert beobachtete schon in Gaben von $^{1}/_{32}$ mg nach wenigen Minuten ausgesprochene Krämpfe erzeugt, und ich mich selbst von der krampferregenden Wirkung eines von mir hergestellten Cornutinpräparates zu überzeugen Gelegenheit hatte.

2. Versuche an Hähnen.

Die Zahl der von mir im Verlauf dieser Untersuchung an Hähnen mit den verschiedenen Chrysotoxinpräparaten angestellten Versuche ist eine ausserordentlich grosse, da die Gesammtzahl der Versuchsthiere gewiss 40—50 beträgt, und die Zahl der an diesen Thieren applicirten Einzeldosen in die Hunderte geht. Im Wesentlichen stimmten die beobachteten Erscheinungen mit denjenigen überein, welche Kobert nach Vergiftung mit seiner Sphacelinsäure erhielt. Nur konnten von mir auch an diesen Thieren niemals Krämpfe beobachtet werden. Ich betone dies abermals, weil es von Neuem gegen den Einwand spricht, meine Chrysotoxinpräparate könnten etwa Cornutin enthalten haben. Die im Folgenden wiedergegebenen 7 Versuchsprotokolle, welche ein Bild von der Wirksamkeit sowohl als der Art der Wirkung des Chrysotoxins am besten geben werden, sind aus der grossen Zahl mir zur Verfügung stehender Protokolle so gewählt, dass einerseits der Einfluss der verschiedenen Applicationsarten, andererseits auch die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate dabei zum Ausdruck gelangt.

Versuch II. Hahn.

Am 1. Juni 1893 10 h. Ein Hahn mit grossem, stehendem, rothem Kamm erhält 0,089 g eines neu hergestellten und aschefreien, analysenreinen Chrysotoxins, in kohlensaurem Natron gelöst, unter die Rückenhaut injicirt.

10 h. 15 m. Das Thier ist müde, schliesst oft die Augen, sperrt den Schnabel halb auf und hält ihn so lange Zeit (Dyspnoe).

10 h. 30 m. Der Kamm ist bis auf einen kleinen Theil der Basis schmutzig grau oder gelblich blass verfärbt, von der ursprünglich rothen Farbe ist nichts zu sehen. Das Thier geht etwas unsicher und lässt den Schwanz hängen.

11 h. — m. Der Kamm ist mit dunkelvioletten Flecken bedeckt, besonders die Spitzen sind dunkelviolett. Die gleiche Verfärbung zeigen die Bartlappen.

11 h. 30 m. Das Thier ist sehr müde und schläft im Stehen immer ein, wobei ihm der Kopf auf die Brust sinkt, durch welche Bewegung erweckt er ihn wieder hebt, um aber bald wieder ebenso einzunicken.

Der Kamm ist fast in toto violett verfärbt, ebenso die Bartlappen, nirgends mehr eine normal gefärbte Stelle zu sehen. Das Thier hält den Schnabel immer offen.

12 h. — m. Erster Durchfall bestehend aus flüssigem Schleim. Es wiederholen sich dann solche dünnflüssige Kothentleerungen häufiger. Das Thier sieht sehr elend aus, seine Bewegungen sind atactisch. Die Bartlappen und der Kamm sind in toto dunkelviolett bis auf einige Stellen in der Mitte der Basis, welche eine blasse, gelbe Farbe zeigen.

3 h. — m. Die Athmung ist beschleunigt; es besteht Dyspnoe. Das Thier hält beständig den Schnabel halb offen.

4 h. — m. erhält der Hahn noch 0,03 g Chrysotoxin in kohlensaurem Natron gelöst unter die Rückenhaut gespritzt.

2. Juni. Der Kamm ist wie am Tage vorher gänzlich verfärbt. Keine Ataxie mehr, starke Durchfälle treten auf.

9 h. 30 m. erhält das Thier 0,035 g Chrysotoxin in kohlensaurem Natron subcutan. Dabei erbricht es flüssige, übelriechende Massen.

5 h. 20 m. erhält es 0,056 g subcutan.

6 h. — m. ist der Hahn wieder völlig atactisch, entleert flüssigen Koth.

8 h. — m. Es erfolgen immer noch Entleerungen flüssigen Kothes.

3. Juni. Es besteht immer noch Durchfall. Die Excremente sind dünnflüssig, schleimig, schwachgelblich. Ataxie ist noch vorhanden; das Thier frisst nicht; der Kamm beginnt sich wieder etwas zu röthen.

12 h. — m. Der Hahn erhält 0,051 g subcutan.

12 h. 30 m. Reiswasserartiger Durchfall, ganz flüssiger, fast farbloser Schleim.

5. Juni. Das Thier hat noch immer wässrige Durchfälle, der hintere Theil des Kammes ist schwarz, die Zungenspitze weiss. Es besteht allgemeine Schwäche und etwas Ataxie.

6. Juni 10 h. Die Bartlappen und der vordere Theil des Kammes beginnen wieder roth zu werden, der Durchfall besteht fort, das Thier frisst ein wenig.

11 h. 50 m. Subcutane Injection von 0,094 g in kohlensaurem Natron gelöst unter den Rücken.

7. Juni. Das Thier hat dünnen Koth gemacht, kann sich aber wieder normal bewegen. Kamm und Bartlappen zum Theil roth gefärbt.

11 h. — m. erhält er 0,127 g in ein wenig Alkohol zuerst gelöst, dann mit Wasser verdünnt, wobei ein Theil ausfällt, per Sonde in den Kropf.

3 h. — m. Nachmittags. Der Kamm ist wieder ganz verfärbt, die Zacken schwarz, die Basis des Kammes mehr blass, stellenweise fast weiss. Das Thier frisst nicht, ist sehr schwach auf den Beinen, entleert dünnen, schleimigen Koth.

8. Juni. Status idem.

9 Juni. Der Kamm beginnt sich wieder in der Mitte etwas zu röthen.

10. Juni 1 h. 30 m. Das Thier erhält 0,02 g in Aether (1 ccm) gelöst unter die Haut des Rückens injicirt.

3 h. — m. liegt das Thier auf dem Boden, der Kamm ist wieder fast durchweg dunkelviolett verfärbt, an einzelnen Stellen ist er blass, fast weiss. Das Thier frisst nicht.

5 h. — m. Status idem.

12. Juni. Das Thier ist sehr schwach. Die Kammspitzen beginnen einzutrocknen, starker Durchfall.

6 h. 5 m. Das Thier erhält 0,015 g subcutan injicirt. Es ist äusserst schwach, liegt mit ausgebreiteten Flügeln da. Es besteht Speichelfluss, der Schnabel ist mit dickem, zähem Schleim gefüllt; das Thier frisst nicht, die Kammspitzen trocknen weiter ein.

13. Juni. Status idem. Das Thier ist ungemein schwach und ab gemagert.



11 h. — m. Vorm. Erhält es 0,023 g in 3 ccm Aether subcutan. Das Thier bleibt den ganzen Tag mit geschlossenen Augen und ohne sich zu bewegen liegen. Athmung langsam aber regelmässig. Das Eintrocknen des Kammes schreitet fort, der Kamm ist in toto dunkel, fast schwarz verfärbt, der Schnabel mit zähem Schleim gefüllt.

14. Juni wird das Thier todt im Käfig gefunden, nachdem es innerhalb 14 Tagen im Ganzen 0,540 g erhalten hat.

Section.

Das Thier ist abgemagert, die Brustmusculatur fast verschwunden, so dass das Brustbein als schmale hohe Kante hervortritt, ebenso sind der Hals und die Beine sehr abgemagert. Der Kamm ist in toto dunkelviolett gefärbt, die oberen Spitzen sind ganz fest eingetrocknet, aber ohne Demarcationslinie. Beim Durchschneiden der Haut zeigt sich, dass das Fettpolster völlig verschwunden ist. Im Schnabel befindet sich dicker, zäher Schleim. Die äusserste Zungenspitze ist weiss verfärbt und durch eine Demarcationslinie abgegrenzt. Die Bauchhöhle ist sehr trocken. Im Kropfe finden sich einige Körner, Defecte sind nicht vorhanden. Der Magen ist normal und noch mit Futter gefüllt. Im Darme finden sich dunkelbraune Massen. Die Schleimhaut der unteren Darmabschnitte zeigt reichliche Pigmentablagerungen neben rothen, haufenweise zusammenstehenden Punkten (Enteritis chronica mit Hämorrhagien in verschiedenen Stadien). Keine Defecte an der Schleimhaut, dieselbe überall spiegelnd. Der Dünndarm in den höheren Theilen weniger reich an Hämorrhagien. Die Lunge blutreich, keine Fremdkörper in den Bronchien.

Versuch III. Hahn.

18. Januar 11 h. — m. Ein Hahn erhält 0,1 g krystallisirtes Chrysotoxin in 3 Tropfen NaOH gelöst, mit Essigsäure neutralisirt, mit kohlensaurem Natron die entstandene Fällung wieder gelöst, in 4 ccm filtrirter Lösung in die Vene. Unmittelbar nach der Injection tritt schwache Verfärbung des Kammes ein. Das Thier hält den Schnabel auf, lässt die Flügel hängen, wackelt mit dem Kopf.

11 h. 10 m. die violette Verfärbung hat zugenommen am Kamm, auch der Bart ist verfärbt. Das Thier steht mit gespreizten Beinen und hängenden Flügeln da.

11 h. 20 m. Kamm und Bart sind dunkelviolett, es erfolgt eine dünnflüssige Entleerung.

11 h. 30 m. Der Schnabel ist mit Schleim gefüllt, steht wie 11 h. 10 m., stützt sich auf die gespreizten Flügel.

1 h. 30 m. Kamm bis auf eine kleine Stelle am vorderen Theile dunkelviolett, das Thier ist sehr matt.

4 h. — m. status idem.

20. Januar Nachmittags stirbt das Thier.

Versuch IV. Hahn.

14. October 1 h. 5 m. erhält ein Hahn 0,355 g Chrysotoxin mit Gummi und Mehl in 13 Pillen per os.

3 h. 15 m. noch keine Wirkung (offenbar infolge des Gummizusatzes die Resorption behindert).

4 h. 30 m. Der Kamm beginnt an den hinteren Zacken violett zu werden, ebenso die Bartlappen.

15. October. Der Kamm ist ganz dunkel verfärbt, ebenso der Bart, das Thier frisst nicht.

16. October ebenso; erhält abermals 0,252 g in Pillen mit Mehl und kohlensaurem Natron (ohne Gummi), Kamm bleibt dunkel, frisst nicht, steht sehr trübe da.

17. October status idem.

18. October status idem. An der Basis des Kammes lässt die Dunkelfärbung ein wenig nach.

19. October. Die Verfärbung an der Basis des Kammes ist schwächer geworden. Die Zungenspitze ist hell gelblichgrau. 0,1 g in Oel suspendirt subcutan ohne nennenswerthe Wirkung.

24. October. Der Kamm ist im mittleren Theile blass, am vordersten Ende roth, sämmtliche Zacken sind schwarz.

12 h. — m. erhält das Thier 0,320 g mit kohlensaurem Natron in Wasser fein vertheilt per os.

3 h. — m. Der Kamm und Bart sind wieder dunkelviolett. Das Thier steht mit halbgeknickten Beinen sehr matt da.

27. October. Das Thier ist sehr matt, Zacken schwarz.

31. October. Das Thier sperrt den Schnabel auf, Dyspnoe, rasselnde Athmung.

10 h. 40 m. Tod nach einer Gesammtmenge von 1,027 g.

Sectionsbefund.

Die Kammspitzen sind ganz eingetrocknet, das Thier ist sehr abgemagert. Im Kehlkopf findet sich ein Korn. Trachea und Bronchien frei, nur etwas Schleim in denselben. Darmschleimhaut in den oberen Theilen des Darmes dunkelroth; zahlreiche Hämorrhagien; die unteren Theile des Darmes blass. Kloake dunkelroth. Blut im Herzen, dessen Vorhöfe noch schlagen, fest geronnen, ebenso in den Gefässen.

Versuch V. Hahn.

23. November 9 h. 55 m. erhält ein Hahn 0,1 g Chrysotoxinnatrium in 2 ccm Wasser gelöst in die Brustvene injicirt. (Die Brustvene, welche unterhalb des Flügels nach dem Schultergelenk aufwärts zieht und durch die von Federn dort nicht bedeckte Haut sehr leicht zu sehen und freizulegen ist, eignet sich, wie ich gefunden habe, für intravenöse Injection sehr gut). Sofort nach der Injection erfolgt eine flüssige Entleerung, das Thier klappt mit dem Schnabel.

10 h. 5 m. beginnende Verfärbung am Kamm und Bart.

11 h. 30 m. Bart dunkelviolett, Kammspitzen violett, die Basis heller violett, noch etwas röthlicher Farbenton.

12 h. 15 m. Die Verfärbung lässt nach, die Basis des Kammes beginnt sich zu röthen, Zacken und Bart violett.

1 h. — m. vorderer Theil des Kammes roth, hinterer Theil blassgelb, Bart violett. Nachmittags Verfärbung verschwunden.



Versuch VI. Hahn.

23. April 4 h. 30 m. Ein Hahn erhält Chrysotoxinnatrium 0,5 g in Pillen mit Mehl und etwas Wasser.

6 h. 20 m. noch keine Wirkung zu sehen, erhält noch 0,5 g in gleicher Weise in Pillen.

7 h. 30 m. noch ganz normal.

24. April. 9 h. — m. Der Bart und Kamm sind schwach violett.

11 h. — m. Die hinteren Zacken des Kammes sind dunkelviolett, hat viel gelben schleimigen Koth entleert.

5 h. — m. Die Verfärbung hat zugenommen; entleert immer noch gelben Koth.

7 h. — m. Die Zacken des Kammes sind dunkelviolett. Basis violett aber weniger dunkel, einige Stellen roth, Bart auch violett, aber nicht so dunkel.

25. April. Der ganze Kamm dunkelviolett, Thier sonst normal, frisst gierig.

26. April. Fester Koth entleert, die hintere Hälfte des Kammes dunkelviolett, Bart schmutzig, violett und roth.

27. April. Nur noch die hinteren Zacken dunkelviolett, der übrige Kamm, sowie der Bart normal roth.

30. April. Die hintersten Zacken noch an den Spitzen etwas violett.

Versuch VII. Hahn.

25. Mai. Ein Hahn, welcher einen klumpigen, aber schön rothen Kamm hat, erhält

11 h. 30 m. 1 g frisch dargestelltes Chrysotoxinnatrium in 12 ccm in die Vene. Sofort verfärben sich Kamm und Bart dunkelviolett, es besteht hochgradige Dyspnoe. Das Thier ist nicht im Stande, sich aufzurichten.

11 h. 45 m. liegt das Thier moribund da.

11 h. 50 m. todt.

Versuch VIII. Hahn.

11 h. 55 m. Erhält ein Hahn 0,01 g Chrysotoxinnatrium in 2 ccm Wasser gelöst in die Vene injicirt.

12 h. — m. Die Bartlappen sind grauviolett verfärbt, der Kamm beginnt sich ebenfalls hinten violett zu verfärben.

12 h. 5 m. Dünne Kothentleerung. Schnabel dyspnoisch geöffnet. Das Thier steht wie hypnotisirt da, Kamm und Bart fast durchweg violett verfärbt.

12 h. 20 m. werden noch 0,4 g der Natriumverbindung in 10 ccm in die Vene injicirt.

12 h. 30 m. Kamm und Bart dunkelviolett.

12 h. 40 m. Das Thier steht unsicher auf seinen Beinen, erzeugt eigenthümliches Klappern mit dem Schnabel, Speichelfluss und Entleerung flüssiger, gelblicher Schleimmassen per anum, welche continuirlich abtropfen und in einer Schale aufgefangen werden.

1 h. 20 m. ebenso.



4 h. — m. todt im Käfig gefunden, Kamm und Bart noch ganz violett.

Die Section

Weder in Kehlkopf noch Trachea und Bronchien sind Fremdkörper. Darmschleimhaut stark hyperämisch mit gelben Schleimmassen bedeckt. Viele kleine Hämorrhagien, die in den unteren Abschnitten zahlreicher sind als in den oberen Theilen.

Zunächst sieht man aus diesen letzten Versuchen mit Chrysotoxinnatrium, dass dasselbe, intravenös injicirt zwar sofort sehr energisch wirkt, dass aber bei kleineren Gaben die Wirkung auch schnell wieder nachlässt, und dass es deshalb um eine tödtliche Vergiftung zu erzeugen nöthig ist, grosse Gaben von 0,5—1,0 g auf einmal zu injiciren. Es ist dies wohl darauf zurückzuführen, dass die Natronverbindung infolge ihrer leichten Löslichkeit auch schnell wieder ausgeschieden wird, und zwar in dem Darm, wenigstens spricht hierfür der Umstand, dass es in dem sub. No. VIII mitgetheilten Versuche gelang, aus dem aufgefangenen dünnen, gelben Koth nach Ansäuern desselben mit Salzsäure, mittelst Aether eine gelbe Substanz auszuschütteln, welche sich durch Petroläther fällen liess und in chemischer Hinsicht die wesentlichsten Eigenschaften des Eryochrysins besass. Die Versuche IV und VI zeigen andererseits, dass bei Application per os die Wirkung, selbst bei der leicht löslichen Natriumverbindung, erst nach längerer Zeit sich entwickelt, dafür aber länger anhält. Es hängt dies wohl mit ab von dem längeren oder kürzeren Verweilen der Substanz im Kropf und von dessen Füllungszustand mit Nahrung. Ich beobachtete wenigstens bei dieser Applicationsart die grössten Verschiedenheiten in der Zeit, nach welcher die ersten Erscheinungen auftraten, immer aber hielt die Wirkung nach Application per os auch länger an.

Gelegentlich kam es freilich vor, dass bei wiederholten Gaben per os an dem gleichen Thiere die Wirkung ganz auffallend schwach ausfiel, so dass ich Anfangs in solchen Fällen geneigt war, mit Kobert eine Gewöhnung anzunehmen; indessen überzeugte ich mich bald durch Controllversuche, bei welchen solche Thiere auf kleine intravenös injicirte Mengen Chrysotoxins in prompter Weise reagirten, davon, dass die Empfindlichkeit der Thiere gegen das Gift an sich nicht abnimmt.

Ein Hahn z. B., der innerhalb 2 Monate ab und zu behufs Prüfung der Präparate auf ihre Wirksamkeit 0,1—0,3 g erhalten hatte, reagirte zum Schlusse noch sehr gut auf 0,01 g krystallisirtes Chrysotoxin, das er in die Vene injicirt erhielt. Der vorher rothe Kamm

zeigte intensive, wenn auch nur kurze Zeit anhaltende, violette Verfärbung. Die bisweilen beobachtete geringe Wirkung bei Application per os dürfte deshalb wohl nur auf die ungünstigeren Resorptionsbedingungen zurückzuführen sein, welche die Substanz in den gereizten Darmkanal findet. Infolge des einmal hervorgerufenen Reizzustandes und der mit ihm verbundenen vermehrten Peristaltik wird eben die Substanz schneller den Darm passiren und zum Theil unresorbirt per anum entleert werden. In der That konnte auch aus dem gelben Kothe des Hahnes in Versuch VI ebenfalls wiederholt eine gelbe, sich durchaus wie Ergochrxsin verhaltende Substanz in der oben angegebenen Weise gewonnen werden.

Die tödtliche Gabe schwankte theils wohl wegen der ungleichen Resorptionsbedingungen, theils freilich wohl auch wegen des ungleichen Gehaltes der Präparate an Sphacelotoxin. Die Natriumverbindung tödtete, direct in die Vene injicirt, bei Gaben von 0,5—1 g; kleinere Gaben von 0,1—0,3 g wurden dagegen, auch wenn innerhalb einiger Tage mehrmals wiederholt gegeben, ohne dauernden Schaden überstanden.

Bei freiem Chrysotoxin, welches seine Wirkung infolge der langsameren Ausscheidung energischer zu entfalten im Stande ist, fand ich als die geringste Gabe, nach welcher ich bei meinen Versuchen den Tod eintreten sah, bei subcutaner Application 0,1 g; bei Application per os aber 0,142 g, welch letztere in 2 Portionen in Pillen gegeben worden waren.

Zu den charakteristischen Vergiftungserscheinungen dürfte, wie aus den Protokollen ersichtlich, abgesehen von der Verfärbung des Kammes und Bartes vor allem auch der hypnotische Zustand, sowie die hochgradige Dyspnoe der Thiere gehören; die Hähne stehen dann mit geöffnetem, bisweilen infolge gesteigerter Secretion mit Schleim gefülltem Schnabel, keuchend und ganz apatisch da, meist lassen sie auch die Flügel hängen; in den höchsten Graden der Wirkung setzen sie sich auch wohl wegen allgemeiner Schwäche nieder. Auch die Reiswasser ähnlichen, bereits besprochenen, gelb gefärbten Kothentleerungen traten fast regelmässig wie bei stomachaler, so auch bei subcutaner oder intravenöser Injection sehr bald auf. Gelegentlich wurde auch das Auftreten einer Ataxie beobachtet, im Ganzen scheint diese aber doch selten und unter bisher noch nicht festgestellten besonderen Bedingungen zu Stande zu kommen. Niemals, was nochmals betont sei, dagegen sah ich Krämpfe nach Chrysotoxin auftreten.

Da das Eintreten der Verfärbung des Kammes bei intravenöser Injection so ausserordentlich sicher und schnell erfolgt, und auch die

übrigen Erscheinungen sich in kürzester Zeit entwickeln, so eignet sich ein solcher Versuch sehr gut zur Demonstration in der Vorlesung, und wird derselbe, seit ich im Besitz des Chrysotoxins bin, auch jährlich mit gutem Erfolg in der pharmakologischen Vorlesung des Herrn Prof. Schmiedeberg ausgeführt.

Kobert hat nun, freilich ehe er Näheres über meine Untersuchungen wissen konnte, erklärt, dass er das seinerzeit von mir als Sphacelotoxin bezeichnete Chrysotoxin als das die Gangrän erzeugende Princip nicht anerkennen könne [1]), da es viel schwächer als seine Sphacelinsäure wirke.

In wie weit diese Auffassung Kobert's berechtigt ist, wird man beurtheilen können, wenn man das Ergebniss der Versuche Grünfeld's [2]) mit den soeben mitgetheilten Versuchen, speciell mit Versuch IV, bei welchem nach 0,35 g bereits eine totale Verfärbung des Kammes auftrat, dem ich noch eine Reihe entsprechender Versuchsprotokolle zur Seite stellen könnte, vergleicht und dabei beachtet, dass Grünfeld mit ganz frisch dargestellter Sphacelinsäure nach Gaben von 0,3 g keine, nach Gaben von 0,5 g nur eine ganz schwache, und erst nach Gaben von 1—2 g eine energische Verfärbung des Kammes constatiren konnte.

Leider können die Versuche, welche Kobert seinerzeit selbst hier in Strassburg ausführte, nicht zum Vergleich herangezogen werden, da in der betreffenden Publication keine genaueren Angaben über die angewandten Mengen Sphacelinsäure gemacht sind.

3. Versuche an Säugethieren (Kaninchen, Katzen und Hunden).

Auch an Säugethieren hat die Art der Application einen Einfluss auf die Entwicklung der Symptome. Dieselben bestehen bei Hunden und Katzen nach Application per os zunächst vornehmlich in Reizerscheinungen von Seiten des Verdauungstractus, Speichelfluss, Erbrechen und Durchfälle. Später nach stattgehabter Resorption treten die Symptome einer psychischen Erregung auf, zu welcher Lähmungserscheinungen in Form allgemeiner Depression und motorischer Schwäche sich gesellen, welche letztere gelegentlich die Erregung verdecken können.

An Kaninchen, die gegen das Sphacelotoxin überhaupt sehr widerstandsfähig sind, treten bei Application per os die gastrischen

1) Arbeiten aus d. pharmakolog. Inst. z. Dorpat. Bd. XI u. XII. p. 302.
2) Arbeiten aus d. pharmakolog. Inst. z. Dorpat. Bd. VIII. p. 126 ff.



Symptome ganz zurück, höchstens kommt es nach einiger Zeit zu einigen breiigen Entleerungen. Allgemeine Mattigkeit, neben welcher eventuell grosse Unruhe bestehen kann, sind die einzigen Erscheinungen, die man selbst nach grösseren Gaben wahrnimmt. So zeigte z. B. ein Kaninchen, dem 1,5 g Chrysotoxin mit kohlensaurem Natron gelöst mittelst Sonde in den Magen gebracht waren, nichts weiter als eine mehrere Tage anhaltende allgemeine Schwäche. Hunde reagiren bei innerlicher Darreichung des Chrysotoxins dagegen auch auf kleine Gaben sehr heftig. So trat bei einem mit einem Hunde angestellten Versuche nach einer Gabe von 0,03 g, welche per os eingeführt worden war, schon nach wenigen Minuten so heftiges Erbrechen ein, dass der ganze Mageninhalt in kürzester Zeit entleert war und von weiteren Versuchen an diesen Thieren mit innerlicher Application deshalb ganz abgesehen wurde.

Obgleich das Chrysotoxin auch bei Katzen, denen man dasselbe in den Magen bringt, sehr bald Erbrechen erzeugt, so gelang es mir doch, an diesen Thieren in einigen Fällen durch manuelle Compression des Oesophagus den Brechact einige Zeit zu unterdrücken und so eine Resorption vom Magendarmkanal aus zu ermöglichen. Den Verlauf einer solchen Vergiftung giebt das folgende Protokol wieder.

Versuch IX. Katze.

11 h. 25 m. Eine Katze erhält 0,37 g Chrysotoxin in 40 ccm Lösung mit der Sonde in den Magen und wird dann bis 12 h. 50 m. herumgetragen.

11 h. 40 m. stellt sich Kollern im Leibe ein, das Thier wird unruhig und beginnt zu würgen. Durch manuelle Compression des Oesophagus wird das Erbrechen verhindert.

12 h. — m. Das Thier stösst klagende Töne aus, ist sehr unruhig und hat allem Anscheine nach Leibschmerzen.

12 h. 20 m. macht sie mit den Beinen eigenthümliche, zuckende Bewegungen, ebenso mit den Ohren. Diese Bewegungen haben indessen durchaus keinen krampfhaften Charakter, vielmehr machen sie den Eindruck gewollter Bewegungen mit dem Zweck, unangenehme Sensationen in diesen Theilen zu beseitigen. Es besteht die fortdauernde Neigung zum Erbrechen, das aber jedesmal in der oben angegebenen Weise unterdrückt wird.

12 h. 50 m. wird das Thier in den Käfig gesetzt. Unruhig schnuppernd geht es in demselben ununterbrochen im Kreise herum. Endlich setzt es sich hin, und bald sinkt der Kopf auf die Brust nieder, fährt aber beim Berühren derselben wieder in die Höhe; dies wiederholt sich etwa 10 mal wie bei einem mit dem Schlaf kämpfenden Menschen, dann beginnt das Thier von Neuem unstät im Käfig herumzukreisen, bis es

1 h. 15 m. von Neuem einnickt. Die Athmung beträgt 64—65 pro Minute; die Pupillen sind eng.

3 h. — m. wird das Thier sehr schwach im Käfig liegend gefunden, es kann kaum gehen und hat inzwischen gebrochen, auch hat sich heftiger Durchfall eingestellt.

7 h. — m. Das Thier ist noch immer sehr schwach. Am nächsten Morgen bricht es nochmals, auch der Durchfall besteht noch fort; es säuft Milch, nimmt aber erst am folgenden Tage feste Nahrung und erholt sich dann in weiteren 2 Tagen vollständig.

Genau das gleiche Vergiftungsbild wurde an einer anderen in gleicher Weise behandelten Katze beobachtet, welche 0,18 g Chrysotoxin erhalten hatte. Nur fiel eine Erscheinung hier besonders auf, die kurz erwähnt sein möge. Als nämlich dem Thiere, welches Mittags das Sphacelotoxin erhalten hatte, Abends eine Schale mit Milch gereicht wurde, ging dasselbe zwar sofort auf dieselbe zu, aber als sie mit der Schnauze die Flüssigkeit, welche die gewöhnliche Zimmertemperatur besass, berührte, fuhr es erschreckt zurück, als ob es sich an der Flüssigkeit verbrannt habe, und lief unruhig im Käfig umher. Wiederholt machte die Katze von Neuem den Versuch, zu saufen, aber immer schreckte sie in gleicher Weise zurück. Was die Ursache dieser eigenthümlichen Erscheinung war, ist schwer zu sagen. Dieselbe war aber so auffallend, dass ich sie erwähnen zu dürfen glaube. Auch dieses Thier erholte sich nach 4 Tagen wieder vollständig. Sogar eine Gabe von 1 g, die mit kohlensaurem Natrium und Gummi emulsionirt einer Katze auf einmal per os beigebracht wurde, erzeugte ausser einem heftigen Magencatarrh, starken Speichelfluss und allgemeine Abgeschlagenheit, sowie der bereits erwähnten eigenthümlichen Unruhe keinerlei schwerere Symptome, ja bei diesem Thiere traten sogar keine schwereren Erscheinungen auf, als am folgenden Tage noch 1 g Chrysotoxinnatrium subcutan gegeben wurde, und es war nur eine Zunahme des Schwächzustandes, besonders in den hinteren Extremitäten, zu constatiren. Nach einigen Tagen hatte das Thier sich wieder ganz erholt.

Wurde das Chrysotoxin oder seine Natriumverbindung den Thieren subcutan oder intravenös injicirt, so änderte sich der Verlauf der Erkrankung nur insofern, als bei dieser Art der Application die gastrischen Symptome sich erst später und mit etwas geringerer Heftigkeit einstellten, besonders trat das Erbrechen seltener auf, und die Erscheinungen, welche zunächst vornehmlich auffielen, waren jene bereits im Versuch IX näher geschilderte Unruhe bei gleichzeitiger oder bald folgender allgemeiner Schwäche, die mit einem hypnotischen Zustande verbunden war. Aber selbst bei diesen beiden der Entfaltung allgemeiner Wirkung so günstigen Applicationsarten wurden relativ grosse Gaben (1,0 g) ohne dauernden Nachtheil ertragen.

Das folgende Protokoll möge die Einzelheiten einer solchen Vergiftung bei einer Katze wiedergeben.

Versuch X. Katze.

Eine Katze erhält 0,18 g Chrysotoxin in Lösung in die Vena jug. 5 h. 20 m. injicirt. Die Pupillen erweitern sich etwas, die hinteren Extremitäten sind schwach, das Thier kreist, in den Käfig gesetzt, unruhig umher.

5 h. 50 m. legt sich das Thier, ist aber sehr schreckhaft. Bei jeder Berührung oder bei Geräusch schreckt es auf und kreist dann im Käfig herum. Hat es sich wieder gelegt, so sinkt der zuerst noch hochgehaltene Kopf herab, fährt aber beim Berühren des Bodens wieder in die Höhe.

6 h. — m. beginnt die Katze wieder unruhig im Käfig herumzukreisen, ist aber dabei so schwach in den Beinen, dass sie ab und zu auf die Seite fällt. Sie bewegt sich so etwa 25 mal hintereinander in kleinem Kreise im Käfig, bis sie endlich um 6 h. 30 m. sich niederlegt und einschläft. Indessen fährt sie beim geringsten Geräusch zusammen. Am nächsten Morgen war das Thier wieder durchaus normal.

Ein anderer Versuch, bei welchem 0,2 g Chrysotoxin intravenös injicirt wurden, verlief in sehr ähnlicher Weise, nur traten bei ihm vor allem jene eigenthümlichen Bewegungen an den vorderen Extremitäten und dem Kopf auf. Nicht einen Augenblick konnte das Thier diese Theile ruhig halten. Es wurde bald die eine, bald die andere Vorderpfote gehoben und dann mit derselben ein oder mehrere Schläge in die Luft ausgeführt, etwa so, wie man es mit der Hand thut, wenn einem diese eingeschlafen ist. Ebenso wurde der Kopf geschüttelt, etwa wie um eine Fliege abzuwehren.

Wie man sieht, haben diese Bewegungen keineswegs einen krampfhaften Charakter, sie machten vielmehr einen durchaus gewollten Eindruck, und ich glaube, dass dieselben als Ausdruck unangenehmer, vielleicht kribbelnder Empfindungen in den bewegten Theilen aufgefasst werden können.

Nach solchen kleineren Gaben erholten sich die Thiere meist schon nach einem Tage völlig, aber auch grössere Gaben wurden ohne dauernden Nachtheil ertragen, wie jener bereits erwähnte Versuch zeigt, bei welchem, nachdem an dem einen Tage 1 g per os applicirt worden war, am folgenden noch 1,0 g subcutan injicirt wurde, ohne dass eine wesentliche Verschlimmerung des Zustandes eintrat.

Bei Kaninchen traten nach intravenöser Injection die Wirkungen auf den Magendarmkanal ganz in den Hintergrund, höchstens ist der Koth am nächsten Tage etwas weicher als normal und gelegentlich auch breiig, dafür ist aber die eigenthümliche Unruhe, die der bei den Katzen soeben beschriebenen durchaus entspricht, um so auffallender, da an sich ja diese Thiere indolent ruhig zu sein pflegen. Diese Unruhe steigerte sich gelegentlich der Art, dass sie die grösste Aehnlichkeit mit der durch Abomorphin an diesen Thieren hervorgerufenen bekam.

So gerieth ein Kaninchen, das 0,3 g Chrysotoxinnatrium in die Vena injicirt erhalten hatte, nach einer halben Stunde in einen so hochgradigen Zustand der Erregung, dass es beständig im Käfig hin und her lief, und sobald man mit der Hand in denselben kam, an den Wänden des Käfigs hoch emporsprang. Dennoch konnte zu derselben Zeit dieses Thier sehr leicht in Rückenlage versetzt werden, und es bestand also neben dieser eigenartigen Erregung doch auch gleichzeitig ein hypnotischer Zustand. In der Regel hatte die Unruhe der Thiere indessen denselben Charakter, wie wir ihn bei den Katzen kennen lernten, dabei war die Athmung beschleunigt. Die Intensität der Erscheinung war dieselbe, gleichgültig ob kleinere Gaben, wie 0,1 g, oder grössere, wie 0,5 g, angewandt waren, nur hielt die an sich kurz dauernde Wirkung im letzteren Falle etwas länger an. Das folgende Protokoll möge auch hier die Einzelheiten eines solchen Versuches wiedergeben.

Versuch. XI. Kaninchen.

1 h. 40 m. erhält ein Kaninchen 0,1 g Chrysotoxin mit kohlensaurem Natrium gelöst in die Vena jugularis injicirt.

1 h. 45 m. Das Thier ist auffallend unruhig, es rückt bald vorwärts, bald rückwärts und kann keinen Moment ruhig sitzen. Es zittert und schlägt wiederholt mit den Pfoten klappend auf den Boden.

1 h. 50 m. Das Thier macht den Eindruck hochgradigster Nervosität. Es kauert sich zusammen, rückt aber beständig hin und her und fährt beim geringsten Geräusch zusammen. Dabei beträgt die Athmung pro Minute 160.

2 h. — m. Das Thier sitzt mit hängendem Kopfe, klopft mit den Pfoten gewaltsam auf den Boden, macht beständig Kaubewegungen, ist äusserst schreckhaft und keinen Augenblick ruhig.

2 h. 10 m. status idem.

2 h. 30 m. Das Thier wird ruhiger, die Athmung langsamer (120 pro Minute).

4 h. — m. Das Thier ist bedeutend ruhiger, die Athmung normal (60 pro Minute). Am folgenden Tage ist das Thier wieder ganz normal und entleert erst am dritten Tage eine grosse Menge dünnflüssigen Koth, befindet sich aber sonst durchaus wohl.

4. Versuche an trächtigen Thieren.

Wie man aus dem Gesagten ersieht, ruft das Chrysotoxin an Säugethieren selbst bei Anwendung grösserer Gaben von 0,5—1 g und selbst bei subcutaner und intravenöser Injection keine das Leben irgendwie direct bedrohenden Erscheinungen hervor. Vielmehr verschwinden, sowohl die nervösen Reizungs- wie Lähmungserscheinungen in kürzester Zeit und auch die Störungen von Seiten des Magendarmkanales gehen, ohne dauernden Nachtheil zu hinterlassen, in wenigen



Tagen vorüber. Diese geringe Schädlichkeit des Chrysotoxins, selbst in grösseren Gaben, erscheint aber um so wichtiger, weil ausser den bisher erwähnten Wirkungen dem Chrysotoxin, wie wir sogleich zeigen werden, auch jene eigenartig erregende Wirkung auf den Uterus zukommt, welcher das Mutterkorn seine Anwendung in der Geburtshülfe verdankt. Diese Wirkung auf den Uterus lässt sich aber, wie meine Versuche an trächtigen Thieren zeigen werden, schon mit relativ kleinen Gaben von 0,1—0,2 g hervorrufen, und zwar gelingt es durch diese kleine Mengen Chrysotoxins bei subcutaner Application den schwangeren Uterus zu regelmässigen, den normalen Wehen durchaus entsprechenden und sich so lange und so kräftig wiederholenden Contractionen anzuregen, dass man in der Lage ist, mit grösster Sicherheit jedenfalls von der Mitte der Schwangerschaft an, vermuthlich aber auch schon in frühen Stadien einen regelrechten Abort herbeizuführen, welcher, wenn die Früchte bereits lebensfähig waren, für diese ebenso wie für das Mutterthier ohne jeden Nachtheil verläuft, aber auch in früheren Stadien der Schwangerschaft ohne weitere Schädigung für den mütterlichen Organismus ist. Als Beleg für das Gesagte mögen zunächst folgende Protokolle hier wiedergegeben sein.

Versuch XII. Katze.

10 h. — m. Eine trächtige Katze erhält amorphes Chrysotoxin **0,2** g in kohlensaurem Natrium gelöst in 8 ccm subcutan unter die Rückenhaut. Irgend welche besonderen Erscheinungen wurden weder an diesem noch am folgenden Tage beobachtet, nur hat das Thier nicht gefressen. Am Morgen des 3. Tages finden sich im Käfig zwei völlig lebensunfähige Föten ohne Haare. Das Thier ist sonst normal und säuft und frisst am folgenden Tage wieder. Locale Nebenwirkungen an der Injectionsstelle wurden nicht beobachtet.

Versuch XIII. Katze.

11 h. — m. Vormittags erhält eine trächtige Katze **0,1** g Chrysotoxinum crystallisatum (Boehringer). Nach einer Stunde liegt das Thier mit geschlossenen Augen da, von Zeit zu Zeit etwas zitternd. Man sieht, wie die Bauchwand sich hebt und senkt infolge der Bewegungen des Uterus, welche auch mit der Hand zu fühlen sind; gleichzeitig hebt das Thier den Kopf, als ob es Schmerzen hätte.

1 h. 30 m. Da der Zustand noch der gleiche ist, erhält das Thier abermals **0,05** g Chrysotoxin. crystallis. subcutan, um den Abort zu beschleunigen.

3 h. — m. findet sich etwas schleimige Flüssigkeit im Käfig.

4 h. — m. Normaler Koth entleert. Das Thier liegt noch wie 1 h. 30 m., kneift die Augen zu, die Wehen treten alle 10—15 Minuten auf.

5 h. — m. fliesst etwas Schleim und Blut aus der Scheide.

5 h. 30 m. Die Wehen folgen sich schneller, ca. alle 5 Minuten, und sind sehr heftig. Austritt von Blut und Schleim.

5 h. 45 m. Das Thier stellt sich auf, man sieht sich die Scheide erweitern, das Thier presst, aber mit dem Nachlassen der Wehe schliesst sich die Scheide wieder.

5 h. 47 m. Dasselbe.

6 h. 10 m. Die gefüllte Blase tritt aus der Scheide aus.

6 h. 20 m. Der erste Fötus wird ausgestossen.

6 h. 35 m. „ zweite „ „ „

6 h. 40 m. „ dritte „ „ „

Das Thier ist in den Pausen ganz munter und leckt sich. Im Laufe des Abends werden noch 2 Föten ausgestossen. Das Aussehen der Föten entspricht etwa der 6.—7. Woche. Am Morgen findet sich dünner Koth im Käfig. Das Thier ist schwach, erholt sich aber im Laufe einiger Tage wieder vollständig. An der Injectionsstelle kommt es nach mehreren Tagen bei diesem Thiere, was sonst niemals beobachtet worden ist, zu einer Eiterung, wie mir von dem Besitzer, der die Katze wieder erhielt, mitgetheilt wurde.

Versuch XIV. Katze.

Eine schwangere Katze erhält.

12 h. 30 m. 0,05 g Chrysotoxin aus der Natriumverbindung mit Salzsäure gefällt mit 2 Tropfen kohlensaurem Natrium gelöst subcutan.

4 h. — m. nochmals 0,04 g des gleichen Präparates.

7 h. — m. Das Thier liegt auf dem Bauch, schreit bisweilen, und es lassen sich dann durch die Bauchdecken deutliche Bewegungen des Uterus fühlen. Am nächtsen Morgen finden sich zwei unausgetragene Föten im Käfig, die noch ohne Haare sind und von Herrn Dr. Tilenius auf ein Alter von 5—6 Wochen geschätzt werden. Die Katze leckt sich und ist ganz munter, nur frisst sie an diesem Tage noch nicht. Am folgenden Tage nimmt sie Futter zu sich und macht einen durchaus normalen Eindruck. Locale Reizerscheinungen an der Injectionsstelle wurden nicht beobachtet.

Versuch XV (Hündin).

Eine Hündin, angeblich 8 Tage vor dem Wurf stehend, welche keinerlei Zeichen einer unmittelbar bevorstenden Geburt zeigt (es lassen sich keine Bewegungen des Uterus fühlen), erhält

1 h. — m. 0,15 g Chrysotoxinnatrium in 3,5 ccm Wasser gelöst unter die Rückenhaut.

3 h. — m. Das Thier hat erbrochen, ist etwas traurig, aber sonst normal. Man kann Contractionen des Uterus durch die Bauchdecken fühlen.

Am nächsten Tage erfolgt Morgens noch zweimal Erbrechen; das Thier hat nicht mehr gefressen.

6 h. — m. wirft das Thier zwei junge lebensfähige Hunde. Das Thier befindet sich wohl, frisst am nächsten Tage und bleibt ganz normal. Locale Erscheinungen an der Injectionsstelle wurden nicht beobachtet.

Versuch XVI.

Eine Hündin, welche vor 8 Wochen belegt wurde, erhält am 11. April

11 h. 30 m. 0,25 g Chrysotoxin in Lösung subcutan.

11 h. 40 m. macht das Thier einen etwas traurigen Eindruck, leckt oft infolge vermehrter Speichelsecretion und zittert etwas. Es scheint Nausea zu bestehen.

11 h. 45 m. erbricht das Thier etwas Schleim.

11 h. 55 m. abermals Erbrechen gallig schleimiger Massen.

12 h. — m. Das Thier scheint Schmerzen im Leibe zu haben.

12 h. 5 m. Abermals Erbrechen einer kleinen Menge Schleims. Das Thier ist sehr unruhig, zittert, als ob es einen Schüttelfrost hätte, und zwar Anfallweise. Es besteht starker Speichelfluss, der Speichel hängt ihm zum Maule heraus. Das Thier presst von Zeit zu Zeit, als ob es Schmerzen im Leibe hätte und zittert jedesmal dabei.

4 h. — m. Das Thier hat abermals gebrochen, der Zustand ist sonst der gleiche wie Mittags.

12. April. Das Thier hat seit gestern nicht gefressen, ist schwach und macht einen sehr traurigen Eindruck.

4 h. — m. tritt aus der Scheide ein Theil der Fruchtblase, welche sich entleert, worauf aus der Scheide blutig seröse Flüssigkeit abtropft.

7 h. — m. Das Thier liegt matt in seinem Korbe. In der Nacht vom 12. zum 13. werden 5 junge, noch nicht lebensfähige Hunde ohne Haare ausgestossen.

14. April befindet sich die Hündin soweit wieder gut, wenn sie auch noch schwach ist.

An der Injectionsstelle findet sich eine Schwellung, die noch einige Zeit fortbesteht, dann aber ohne weitere Erscheinungen wieder verschwindet. Das Befinden des Thieres ist nach einigen Tagen ebenfalls wieder ein normales.

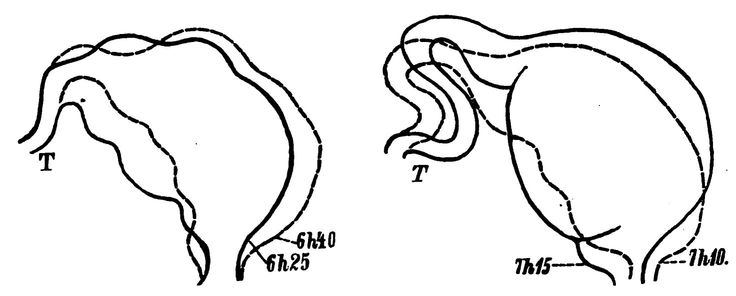
Im Anschluss an diese Versuche sei noch erwähnt, dass es mir auch gelungen ist, durch eine subcutane Injection von 0,4 g Chrysotoxinnatrium bei einer Leghenne ebenfalls, so zu sagen einen Abort herbeizuführen. Das Thier legte regelmässig jeden zweiten Tag ein Ei. Die unmittelbar nach dem Legen eines Eies gemachte Injection bewirkte, dass das Thier schon am folgenden Tage ein noch nicht fertig ausgebildetes Ei ausstiess. Die Umhüllung desselben war nicht verkalkt, sondern stellte vielmehr eine pergamentartige Haut dar.

Auf Grund aller dieser Versuche kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass das Chrysotoxin den schwangeren Uterus zu Contractionen anzuregen vermag.

Der Verlauf der Geburten wie auch die äusserlich durch die Bauchdecken wahrnehmbaren Bewegungen des Uterus mit den in regelmässigen Intervallen auftretenden Wehenpausen sprachen entschieden dafür, dass die durch das Chrysotoxin angeregte Thätigkeit, der beim

normalen Geburtsacte stattfindenden durchaus entsprach. Diese Beobachtungen stehen nun aber mit dem fast allgemein von den Geburtshelfern anerkannten Satze nicht in Einklang, dass die durch das Mutterkorn selbst, sowie die aus ihm hergestellten Präparate hervorgerufenen Uteruscontractionen einen tetanischen Charakter haben sollen, und dass deshalb die Anwendung dieser Mittel in der Geburtshülfe vor dem Durchtritt des Kopfes unzulässig sei, und nur nach vollendeter Geburt oder höchstens in der letzten Geburtsperiode als erlaubt erscheine. Da es demnach von grösster Wichtigkeit war, die Frage zu entscheiden, ob wirklich auch diesem meinem Chrysotoxin jene gefürchtete tetanische Wirkung auf den Uterus zukomme, so erschien es angezeigt, sich durch die directe Anschauung von der Art und Beschaffenheit der durch das Chrysotoxin am schwangeren Uterus erzeugten Bewegungen zu überzeugen. Es wurde zu diesem Zwecke eine trächtige Katze in Aethernarkose im physiologischen Kochsalzbade laparotomirt. Nachdem ich mich während einiger Zeit davon überzeugt hatte, dass keine spontanen Bewegungen an dem in der Flüssigkeit frei vorliegenden Uterus auftraten, wurden 0,1 g Chrysotoxin in die Vena jugularis injicirt. Wenige Minuten nach der Injection stellten sich an dem bis dahin in Ruhe verharrenden Uterus Contractionen ein, welche in Form peristaltischer Wellen über denselben hinliefen.

Nachdem diese Bewegungen einige Zeit gedauert hatten, trat eine Pause von 15 Minuten ein, dann begannen die gleichen Bewegungen unterbrochen von Pausen, deren Dauer zwischen 10 und 20 Minuten schwankte, von Neuem, sich in ihrer Intensität steigernd, und die Föten allmählich in der Richtung nach dem vaginalen Ende des Uterus zudrängend. Die folgenden beiden Figuren, von



welchen jede je zwei Phasen darstellt, mögen zur Veranschaulichung der beobachteten Bewegungen dienen. Die schematisch gezeichneten Umrisse stellen das einen Fötus umschliessende tubale Ende eines Uterushornes dar und wurden während des Versuches zu den verschiedenen, auf der Zeichnung beigefügten Zeiten aufgenommen.

Wie man sieht entleert sich der Uterusschlauch immer mehr von dem Tubenende her, und die Masse des Fötus rückt abwärts.

Dieser Versuch scheint mir in Verbindung mit den an den unversehrten schwangeren Thieren gemachten Beobachtungen, sowie unter Berücksichtigung des normalen Verlaufes der hervorgerufenen Aborte zu beweisen, dass krampfhafte, dass heisst längere Zeit andauernde allgemeine Contractionen des gesammten Uterus, also ein wirklicher Tetanus dieses Organes jedenfalls durch das Chrysotoxin nicht bewirkt wird, sondern dass vielmehr die ausgelösten Bewegungen, wenigstens an Hunden und Katzen, durchaus den normalen, physiologischen Charakter besitzen. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass im Mutterkorne nicht andere Substanzen vorkommen, welche in der That einen Tetanus uteri zu erzeugen vermögen und durch ihre Anwesenheit die betreffenden Mutterkornpräparate für die Therapie weniger brauchbar machen. Am nächsten liegt es, dabei an das als Krampfgift charakterisirte Cornutin zu denken. Inwieweit die von mir mit dem Chrysotoxin an Thieren gemachten Erfahrungen auch für den Menschen gelten, kann nur durch klinische Versuche entschieden werden. Die Anstellung solcher Versuche aber erschien auf Grund der an Thieren gemachten Erfahrungen als durchaus gerechtfertigt, und hat mit gütiger Erlaubniss des Herrn Prof. Freund der Assistent an der hiesigen Frauenklinik, Herr Dr. Funke, das Chrysotoxin wiederholt und, wie die an anderem Orte mitzutheilenden Protocolle zeigen werden, mit gutem Erfolg angewendet.

5. Blutdruckversuche.

Da Kobert seiner Zeit nach Injection von Sphacelinsäure in Gaben von 0,05 g sehr bedeutende Blutdrucksteigerung hatte constatiren können,[1]) und die Mutterkornpräparate ja auch in der Therapie in der Absicht angewandt werden, Gefässcontractionen hervorzurufen und eventuell den Blutdruck zu steigern, so musste es von Interesse sein, zu sehen, ob auch das Chrysotoxin eine den Blutdruck steigernde Wirkung auf die Gefässe besitze. Bei der ungleich grösseren Wirksamkeit des Chrysotoxins an Hähnen gegenüber dem Kobert'schen Sphacelinsäurepräparat war zu erwarten, dass schon kleine Gaben eine sehr deutliche Wirkung ausüben würden. Bei den angestellten Versuchen konnte indessen, wie die folgenden Protokolle zeigen, an Kaninchen eine Blutdrucksteigerung überhaupt nicht nachgewiesen werden, vielmehr kam es hier unmittelbar nach der Injection zu

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 340.



einem Absinken des Blutdruckes, dem dann ein langsames Ansteigen fast zur normalen Höhe folgte. An Katzen trat allerdings eine Erhöhung des Blutdruckes ein, indessen war die Erhebung über die Norm nicht so bedeutend, wie nach den Angaben Kobert's hätte erwartet werden sollen, da dieselbe nur vorübergehend im Maximum 20—30 mm betrug. Meist wurden die Thiere einige Zeit nach der Injection unruhig, während der Unruhe trat aber nicht, wie das sonst meist zu sein pflegt, ein Steigen, sondern vielmehr ein Sinken des Blutdruckes ein, das nach eingetretener Ruhe wieder sofort verschwand, um dem ursprünglich höheren Druck zu weichen. Die folgenden Versuchsprotokolle mögen das Gesagte veranschaulichen.

Versuch XVII. Kaninchen.

Es wird ein Kaninchen tracheotomirt und mit Canüle in die Vena jugularis versehen.

5 h. 25 m. normaler Blutdruck 130 mm
5 h. 29 m. Injection von 11 mg Chrysotoxin in 2 ccm in die Vene.

	Blutdruck in mm	
5 h. 30 m.	98	
5 h. 31 m.	88	Abermalige Injection von 11 mg Sphacelotoxin.
5 h. 40 m.	110—112	
5 h. 42 m.	112—118	
5 h. 50 m.	120	Es tritt Gerinselbildung ein, der Versuch wird abgebrochen.

Versuch XVIII. Katze.

Katze tracheotomirt und mit Venencanülen versehen.

	Blutdruck in mm	
5 h. 20 m. bis 5 h. 28 m.	170	normal.
5 h. 30 m. Injection von 0,045 g Sphacelotoxin in die Vena.		
5 h. 34 m.	210	
5 h. 37 m.	160	Das Thier wird unruhig.
5 h. 39 m.	204	Das Thier ist ruhig.
5 h. 41 m.	190	Das Thier ist etwas unruhig.
5 h. 42 m. bis 5 h. 44 m. Injection von 0,045 g.		
5 h. 45 m.	160	
5 h. 51 m.	130	Das Thier ist unruhig.
5 h. 53 m.	180	Das Thier ist wieder ruhig.
5 h. 55 m.	190	
6 h. 5 m.	170	

	Blutdruck in mm
6 h. 6 m. bis 6 h. 10 m. Injection von 0,09 g. Der Blutdruck schwankt nun, jedesmal bei Unruhe des Thieres sinkt er auf . . .	95—110
bei Ruhe des Thieres steigt er wieder auf .	150—170
7 h. 5 m. Injection von 0,045 g, darauf sinkt der Druck auf	90
steigt dann wieder, so dass er	
7 h. 8 m. bis 7 h. 15 m. schwankt zwischen	130—140

Der Versuch wird dann abgebrochen.



Ausser der bereits erwähnten kurzen Steigerung des Blutdruckes nach der ersten Injection zeigt dieser Versuch, dass selbst nach der relativ grossen Gesammtgabe von 0,225 g Chrysotoxin der Druck sich noch auf einer ansehnlichen Höhe hält, und nicht, wie es bei den Versuchen Kobert's der Fall war, auf die anfängliche Steigerung ein schnelles Absinken folgt, das mit dem Tode endet.

Versuch XIX. Katze.

Katze tracheotomirt und mit Venencanüle versehen.

4 h. — m. bis 4 h. 10. m. Blutdruck normal 174.

4 h. 11 m. Injection von 0,015 g in die Vena.

	Blutdruck in mm	
4 h. 15 m.	196	
4 h. 16 m.	178	
4 h. 17 m.	Injection von 0,03 g in die Vene.	
4 h. 18 m.	184	
4 h. 20 m.	170	Das Thier etwas unruhig.
4 h. 24 m.	184	
4 h. 30 m.	180	
4 h. 35 m.	182	
4 h. 40 m.	wird das Thier curarisirt.	
4 h. 50 m.	wobei der Blutdruck sinkt auf 134.	
4 h. 50 m.	0,06 g subcutan injicirt.	
5 h. 5 m.	152	
5 h. 9 m.	154	
5 h. 17 m.	156	
5 h. 48 m.	158	
5 h. 50 m.	Durchschneidung des Halsmarkes.	
6 h. 4 m.	106	
6 h. 5 m. bis 7 h. 7 m.	Injection von 0,15 g in die Vena.	
6 h. 15 m.	124	

Der Versuch wird abgebrochen.

Wie man sieht, hat auch hier, nachdem das Thier curarisirt wurde, und hierbei der Blutdruck abgesunken war, die subcutane Injection von Sphacelotoxin eine Blutdrucksteigerung bedingt, bei welcher indessen der gesetzte sensible Reiz möglicher Weise mit in Frage kommen kann. Es zeigt der Versuch aber weiter, dass auch bei durchschnittenem Halsmark das Chrysotoxin, in grösserer Dose intravenös injicirt, noch eine Blutdrucksteigerung zu bedingen im Stande ist. Da die letzte Erscheinung darauf hindeutete, dass die Substanz auch einen directen Einfluss auf die Gefässe auszuüben im Stande sei, so wurde endlich noch der Einfluss des Chrysotoxins auf die Gefässwand selbst, d. h. auf die Durchflussgeschwindigkeit des Blutes an einem künstlich durchbluteten Organe geprüft. Das folgende Protokoll

giebt die Einzelheiten dieses Versuches wieder, welcher auch in anderer Richtung nicht ganz ohne Interesse sein dürfte.

Versuch XX.

Es wird ein grosser Hund verblutet und mit dem defibrinirten unverdünnten, aber mit etwas Blutegelextract versetzten Blute der von mir in diesem Archiv [1]) beschriebene Hämatisator gefüllt. Ein kleiner Hund erhält darauf 0,12 g Morphin, wird dann aufgebunden und unter fortgesetzter Aethernarkose die Arteria und Vena femoralis möglichst hoch am Oberschenkel freigelegt, ebenso der Nervus ischiadicus, sodann wird, unter Freilassung des Nerven und der Gefässe, der Oberschenkel mit einem Gummischlauch abgeschnürt, darauf die Arterie und Vene central unterbunden und in die peripheren Enden je eine Canüle eingebunden, welche, mit Blutegelextract gefüllt, mit den das Blut zu und abführenden Röhren des Hämatisators verbunden werden; sodann wird die künstliche Circulation sofort in den Beinen eröffnet. Das Weitere ergiebt die folgende Tabelle.

Zeit	Der im Apparat herrschende Blutdruck in mm Hg	Durchfluss-geschwindigkeit von 50 ccm in Sec.	Temperatur des Blutes
5 h. 45 m.	120—130	— Min. 45 Sec.	38°
5 h. 52 m.	120—130	— = 48 =	=
5 h. 55 m.	werden vor die Wärmespirale des Apparates 5 ccm Lösung = 0,066 g Chrysotoxin in schwach alkalischer (kohlensaures Natrium) Lösung allmählich in den Blutstrom injicirt.		
5 h. 56 m.	Der Ausfluss aus der Vene steht einen Augenblick ganz, dann beginnt das Blut zuerst ganz schwach wieder zu fliessen, um		
5 h. 58 m.	120—130	4 Min. 26 Sec.	38°
6 h. 5 m.	120—130	1 = 15 =	=
	Das von 5 h. 56 m. bis 6 h. 5 m. aus der Vene abfliessende vergiftete Blut wird besonders aufgefangen und nicht wieder in die Circulation eintreten gelassen. Der Verlust wird vielmehr durch frisches Blut ersetzt, aber ohne dass dabei der Blutdruck sinkt.		
6 h. 8 m.	120—130	1 Min. 15 Sec.	38°
6 h. 12 m.	120—130	1 = 15 =	=
6 h. 15 m.	120—130	1 = 10 =	=
6 h. 19 m.	120—130	— = 55 =	=
6 h. 20 m.	Das aus der Vene von 5 h. 56 m. bis 6 h. 5 m. abgeflossene, vergiftete Blut wird in den Apparat wieder eintreten gelassen und circulirt nun weiter in demselben, eine entsprechende Menge des normalen Blutes wird dabei aus dem Apparat abfliessen gelassen, um den Druck constant zu erhalten.		
6 h. 22 m.	120—130	— Min. 58 Sec.	38°
6 h. 24 m.	120—130	— = 56 =	=
6 h. 28 m.	120—130	— = 58 =	=
6 h. 30 m.	120—130	1 = 10 =	=
6 h. 32 m.	120—130	1 = 12 =	=
6 h. 34 m.	120—130	1 = 12 =	=
6 h. 36 m.	120—130	1 = 1 =	=
6 h. 38 m.	120—130	1 = — =	=
6 h. 39 m.	Injection 1 ccm Lösung = 0,013 g Chrysotoxin, einen Augenblick steht der Strom dann, beginnt aber wieder sofort.		

1) Bd. XXXVI. p. 330 ff.

Zeit	Der im Apparat herrschende Blutdruck in mm Hg	Durchfluss-geschwindigkeit von 50 ccm in Sec.	Temperatur des Blutes
6 h. 40 m.	120—130	1 Min. 4 Sec.	38°
6 h. 42 m.	120—130	1 = 1 =	=
6 h. 46 m.	120—130	— = 52 =	=
6 h. 50 m.	120—130	1 = — =	=
6 h. 55 m.	werden dem Thiere selbst 6 ccm = 0,078 g Chrysotoxin subcutan injicirt.		
6 h. 57 m.	im Hämatisator der Blutdruck immer 120—130	1 Min. 8 Sec.	Temperatur d. Blutes i. Hämatisator constant 38°.
7 h. — m.	120—130	1 = 10 =	38°
7 h. 4 m.	120 130	1 = 10 =	=
7 h. 7 m.	120—130	1 = 10 =	=
7 h. 14 m.	120—130	1 = 10 =	=
	Darauf wird das Thier selbst von 7 h. 15 m. bis 7 h. 19 m. verbluten gelassen.		
7 h. 16 m.	120—130	1 Min. 28 Sec.	38°
7 h. 18 m.	120—130	1 = 33 =	=
7 h. 20 m.	120—130	1 = 28 =	=
7 h. 22 m.	120—130	1 = 25 =	=
7 h. 25 m.	werden die bis dahin erhaltenen Nerven durchschnitten.		
7 h. 28 m.	120—130	1 Min. 19 Sec.	38°
7 h. 30 m.	120—130	1 = 17 =	=
7 h. 32 m.	wird das periphere Ende des Nervus Ischiadicus mit dem Inductionsstrome gereizt, wobei sich das Bein bewegt.		
7 h. 33 m.	120—130	1 Min. 4 Sec.	38°
7 h. 35 m.	120—130	1 = 15 =	=
7 h. 37 m.	abermals der Nerv gereizt	1 = 9 =	=

Dann wird der Versuch beendet.

Es scheint mir dieser Versuch einmal dafür zu sprechen, dass in der That das Chrysotoxin einen directen Einfluss auf die Gefässe auszuüben vermag und sie auch ohne Beeinflussung des vasomotorischen centralen Nervenapparates zu einer Contraction und damit verbundenen Verengerung ihres Lumens zu bringen im Stande ist, denn wie wir sahen, wurde nach der ersten Injection der Chrysotoxinlösung in den isolirten, durch den Hämatisator in dem Beine des Hundes unterhaltenen Stromkreis, die Stromgeschwindigkeit sehr erheblich herabgesetzt, ja sogar für kurze Zeit auf Null reducirt, aber auch als sich der Strom wieder infolge des zugeführten frischen Blutes hergestellt hatte, und als man dann das vergiftete Blut, in welchem die Substanz in grosser Verdünnung circa 1:3000 enthalten war, wieder in die Circulation brachte, kam es noch einmal zu einer wenn auch weniger starken und kürzer anhaltenden Verlangsamung des Stromes, die nach abermaliger intravenöser Injection einer kleinen Menge Sphacelotoxin für kurze Zeit wieder, entsprechend der ersten

Injection, aber weniger anhaltend hervortrat. Andererseits scheint aber der Versuch doch auch auf das Vorhandensein einer Wirkung des Chrysotoxins auf das Gefässnervencentrum hinzudeuten, denn obgleich der Kreislauf des lebenden Thieres durchaus von dem seines Beines getrennt war, so dass ein Uebertritt von Blut aus dem Körper des Hundes in das in seiner Circulation isolirte Bein durch die Gummibinde nicht stattfinden konnte, kam es dennoch nach der an dem Thiere vorgenommenen Injection zu einer Veränderung in der Circulation des isolirten und nur durch den Nerven noch in functioneller Verbindung mit dem Thiere stehenden Beines. Die Durchflussgeschwindigkeit sank von 50 ccm in 60 Secunden auf 50 ccm in 70 Secunden. Freilich kann auch hier vielleicht der durch die subcutane Injection gesetzte sensible Reiz von Einfluss gewesen sein.

Die von 7 h. 14 m. an gemachten Eingriffe stehen zwar in keiner directen Beziehung zur vorliegenden Untersuchung über die Wirkung des Chrysotoxins, ich glaubte sie aber doch hier wiedergeben zu sollen, weil sie beweisen, dass die Gefässe des in seiner Blutcirculation isolirten Beines wirklich noch unter dem Einfluss des Gefässnervencentrums des Thieres standen.

Wie man sieht kommt es bei der Verblutung des Thieres zu einer Herabsetzung des Stromes auch in dem isolirten Beine, und zwar offenbar infolge einer Erregung des Gefässnervencentrums, die zu einer Contraction der Gefässe auch in der isolirten Extremität führt, hierfür spricht auch der Umstand, dass, sobald die Nerven durchschnitten wurden, die Stromgeschwindigkeit wieder zunahm. Wenn dieselbe dann infolge Reizung des peripheren Nervenendes noch vorübergehend weiter wächst, so ist dies wohl durch die dabei auftretende Muskelcontraction zu erklären, welche das Blut aus den Muskeln auspresst.

Fassen wir zunächst die Ergebnisse dieses Theiles der pharmakologischen Untersuchung über das Chrysotoxin kurz in folgende Sätze zusammen.

Das Chrysotoxin erzeugt an Hähnen eine Veränderung der Blutcirculation, welche zu einer violetten Verfärbung des Kammes und der Bartlappen mit eventuell folgender, trockener Gangrän dieser Theile führt. Am Magen-Darmkanal ruft es an diesen Thieren, sowie an Hunden und Katzen die Erscheinungen einer Reizung (Durchfälle, Erbrechen auch Speichelfluss) hervor, mit eventuellem Auftreten entsprechender entzündlicher Erscheinungen an der Schleimhaut; ferner kommt es unter dem Einfluss der Chrysotoxins zu einem mehr oder weniger ausgebildeten hypnotischen Zustande der Thiere,

zu welchem sich bei Hunden, Katzen und Kaninchen ein eigenthümlicher Bewegungsdrang und grosse Unruhe gesellten. Krämpfe wurden durch das Chrysotoxin nie hervorgerufen, was ein Beweis ist, dass es mit Cornutin nicht verunreinigt ist und deshalb seine Wirkung auch einer Beimengung von Cornutin nicht verdanken kann. Die gesammten genannten Erscheinungen verschwinden auch bei grösseren Gaben an den erwähnten Säugethieren nach kurzer Zeit ohne weiteren Nachtheil für dieselben. Hähne gehen dagegen gelegentlich schon nach kleineren Gaben von 0,2—0,3 g und in der Regel nach grösseren Gaben von 1—2 g zu Grunde.

An schwangeren Thieren rufen Gaben von 0,1—0,2 g eine reguläre Wehenthätigkeit des Uterus hervor, welche auch schon in der Mitte der Schwangerschaft zu einem sicheren und für das Mutterthier ohne Nachtheil verlaufenden Abort führt.

Es lässt sich durch das Chrysotoxin eine wenn auch nicht sehr bedeutende Steigerung des Blutdruckes erzeugen, die, wie es scheint, von einer Wirkung der Substanz sowohl auf das Gefässnervencentrum als auf die Gefässwand selbst abhängt.

Die Ausscheidung des Chrysotoxins scheint durch den Darm zu geschehen. Wenigstens liess es sich nach intravenöser Injection im Koth von Hähnen nachweisen.

Nach dem Gesagten erscheint das Chrysotoxin in entsprechenden Dosen als ein für die Geburtshülfe geeignetes Präparat, welches die gewünschte Wirkung auf den schwangeren Uterus besitzt, ohne die nachtheiligen Wirkungen des Mutterkornes damit zu vereinigen, welche offenbar anderen Substanzen zukommen.

Pharmakologische Wirkung des Secalintoxins.

Die mit dem als Secalintoxin bezeichneten Alkaloidpräparate respective deren Oxalsäureverbindung angestellten pharmakologischen Versuche ergaben Folgendes.

An Fröschen traten, wie schon erwähnt, weder nach kleinen Gaben von 0,0005—0,001 g, noch auch nach grösseren von 0,012 bis 0,018 g Krämpfe noch sonst irgend welche bemerkenswerthen Erscheinungen, ausser einer geringen Schlaffheit auf.

An Hähnen erwies sich das Secalintoxin in seiner Wirkung qualitativ durchaus dem Chrysotoxin gleich, dagegen liess sich quantitativ ein sehr erheblicher Unterschied zwischen beiden Präparaten constatiren, da dass Secalintoxin die charakteristischen Erschei-

nungen, wie man sie nach 0,1—0,2 g beim Chrysotoxin auftreten sieht, schon bei Gaben von 0,02—0,03 g erzeugt.

Es trat nach solchen Gaben sehr starke und anhaltende Verfärbung des Kammes und Bartes auf, sowie Dyspnoë, Speichelfluss, und auch der bereits erwähnte hypnotische Zustand. Krampfhafte Erscheinungen, welche an die Cornutinwirkung erinnert hätten, wurden dagegen trotz der grossen Zahl der angestellten Versuche nach subcutaner Injection niemals beobachtet, was unzweifelhaft beweist, dass das Secalintoxin mit dem Cornutin absolut nichts zu thun hat, auch mit solchem nicht verunreinigt sein kann.

Selbst nach Gaben von 0,1 g traten bei subcutaner Injection keine weiteren Erscheinungen auf, nur hielt bei solchen Dosen die starke Verfärbung des Kammes länger, etwa 8—10 Tage an. Injicirt man dagegen das oxalsaure Scealin in einer Gabe von 0,1—0,2 g in Wasser gelöst direct in die Vene, so ändert sich das Bild. Es tritt dann schon nach 2—3 Minuten totale Verfärbung von Bart und Kamm auf, und gleichzeitig stellt sich eine in wenig Minuten so hochgradig werdende Dyspnoë ein, dass es zu schweren Erstickungserscheinungen kommt, unter denen das Thier, das schon nach 10 Minuten nicht mehr zu stehen vermag, zu Grunde geht.

An Kaninchen kam es nach Gaben von 30—40 mg zu keinen anderen Erscheinungen als den beim Chrysotoxin beschriebenen. Man sah eine Beschleunigung der Athmung und jenen, dem nach Apomorphin ähnlichen Erregungszustand, neben Zeichen allgemeiner Schwäche auftreten. Bei grossen Gaben kann es dagegen infolge der eintretenden hochgradigen Dyspnoë zu den allgemeinen Erscheinungen der Erstickung selbst zu Erstickungskrämpfen kommen, so ging ein Thier schon nach 0,09 g zu Grunde, während ein anderes die Gabe von 0,15 noch überstand.

An Hunden und Katzen kam es schon nach Gaben von 0,005 g zu wiederholten, circa 5—10 Minuten nach der Injection beginnendem und sich dann längere Zeit wiederholendem Erbrechen, später meist auch zu Durchfällen und einige Zeit anhaltender Appetitlosigkeit. Auch hier wurde lähmungsartige Schwäche der Extremitäten neben psychischer Unruhe beobachtet. Alle diese Symptome verschwanden indessen selbst nach grösseren Gaben von 0,1 g innerhalb einiger Tage, und die Thiere überstanden die Vergiftungen ohne jeden dauernden Nachtheil.

Bei der absoluten Uebereinstimmung der Erscheinungen mit den



durch Chrysotoxin erzeugten, erscheint eine abermalige Wiedergabe von Versuchsprotokollen überflüssig.

Die an Kaninchen und Katzen angestellten Blutdruckversuche ergaben, dass ebenso wie das Chrysotoxin auch das Secalintoxin eine nennenswerthe anhaltende Steigerung des Blutdruckes weder in kleinen Gaben von 0,002, noch in grösseren von 0,02—0,03 g erzeugte. Vielmehr kam es bei wiederholten Gaben von 0,004 g nach einiger Zeit zu einem allmählichen Absinken des Druckes.

Nach grösseren, intravenös applicirten Gaben fiel der Blutdruck schneller ab, und es trat dann wohl bei den während des Versuches gefesselten Thieren Athemstillstand, und zwar etwa zu der Zeit ein, in welcher man am frei beweglichen Thiere die dyspnoisch beschleunigte Athmung und die Lähmungs- und Erregungserscheinungen beobachtet. Es darf deshalb wohl angenommen werden, dass der Athemstillstand bei den am Kymographion liegenden, auf dem Rücken aufgebundenen Thieren in diesen Fällen dadurch zu Stande kommt, dass sich hier zu der durch das Gift gesetzten Schädigung der Athmung noch die durch die Fesselung bedingte Behinderung der Athmung hinzugesellt. Für diese Annahme spricht auch ein Versuch, bei welchem das Thier, nachdem sich wiederholt krampfhafte, durch die insufficiente Athmung bedingte Bewegungen eingestellt hatten, vom Kymographion genommen und losgebunden wurde, worauf sofort alle diese Erscheinungen verschwanden.

Auffallend war die folgende Erscheinung, welche bei drei an Katzen angestellten Versuchen jedesmal constatirt werden konnte.

Leitete man nämlich nach dem Aufhören der spontanen Athmung künstliche Athmung ein, so erhielt sich der Blutdruck zunächst ziemlich gleichmässig auf einer zwar nicht der Norm ganz entsprechenden, aber doch immer noch recht ansehnlichen Höhe. Wurde nun aber die künstliche Athmung unterbrochen, so kam es nicht, wie das sonst bei der Erstickung infolge der Erregung des Gefässnervencentrums der Fall zu sein pflegt, zu einem Ansteigen des Blutdruckes, sondern derselbe fiel vielmehr rapide ab und näherte sich der Abscisse in kürzester Zeit; gleichzeitig wurde die Zahl der Pulse vermindert, und die Pulscurven zeigten Druckschwankungen, wie man sie bei tiefer Chloralnarkose beobachtet; bald aber wurden die Pulsschwankungen wieder kleiner, und es machte den Eindruck, als ob die Circulation im Erlöschen sei. Stellte man dann die künstliche Athmung wieder her, so stieg, und das ist das Auffallende, der Blutdruck in kürzester Zeit, und zwar nicht nur auf die Höhe, welche er vor der Erstickung gehabt hatte, sondern zur normalen Höhe und

sogar bisweilen ganz beträchtlich über dieselbe an, um dann nach längerem Verweilen auf dieser Höhe wieder allmählich auf den vor der Erstickung innegehabten Stand abzusinken. Diese Erscheinung konnte regelmässig und wiederholt bei eingeleiteter Erstickung mit wieder folgender Athmung in gleicher Weise beobachtet werden. Eine Erklärung dieser Erscheinung zu geben, bin ich einstweilen nicht in der Lage. Jedenfalls beweisen diese Versuche aber, dass unter besonderen Bedingungen während der Secalintoxinwirkung eine sehr bedeutende Steigerung des Blutdruckes zu Stande kommen kann.

Die folgenden, einem solchen Versuche entnommenen kurzen Daten mögen das Gesagte veranschaulichen.

Versuch XXI.

Eine mit Urethan narkotisirte Katze, welche innerhalb einer Stunde 0,02 g oxalsaures Secalintoxin in die Vene injicirt erhalten hatte, und deren normal zwischen 120 und 130 mm gelegener Blutdruck auf 100—110 mm herabgesunken war, zeigte bei Entfernung der künstlichen Athmung ein innerhalb 2 Minuten eintretendes Absinken des Blutdruckes auf 20—30 mm, welches bei wieder eingeleiteter künstlicher Athmung ebenfalls innerhalb 2 Minuten von einer Blutdrucksteigerung auf 160—175 mm gefolgt war. Die gleiche Erscheinung konnte 3 mal nach einander hervorgerufen werden. Mit der Blutdrucksteigerung ging eine Pulsbeschleunigung und mit dem Absinken des Blutdruckes eine Verlangsamung des Pulses Hand in Hand.

Behufs Feststellung des directen Einflusses des Secalintoxins auf die Gefässe wurde auch noch eine künstliche Durchblutung ausgeführt, bei welcher das von mir neuerdings beschriebene Verfahren zur Erhaltung der künstlichen Circulation in überlebenden Organen unter Benutzung der Lungenathmung behufs Arterialisirung des Blutes verwendet wurde.[1]) Die Durchflussgeschwindigkeit des Blutes durch das Organ wurde aber mit Hülfe der in der gleichen Mittheilung beschriebenen Stromwage graphisch gleichzeitig mit dem Blutdruck, unter welchem das Blut in das Organ einströmte, registrirt. Als Versuchsobject diente der Darm eines Hundes von 9 Kilo, welcher durch Verbluten getödtet war, und dessen Blut dann zur Unterhaltung des künstlichen Kreislaufes benutzt wurde, in welchen die künstlich geathmete Lunge des gleichen Thieres behufs Arterialisirung des Blutes eingeschaltet war.

---

1) cf. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXVI. p. 330.

Es mögen hier die diesem Versuche entnommenen und in der folgenden Tabelle zusammengestellten Zahlen, die zwar nicht sehr erhebliche, aber immerhin bemerkbare Wirkung, welche auch das Secalintoxin in einer Verdünnung von 1 : 500 injicirt auf die Gefässe zu äussern vermag, veranschaulichen.

Durchblutungsversuch XXII.

Blutdruck in mm Hg	Fortlaufende Durchflussgeschwindigkeit von 15 ccm Blut	Bemerkungen
62 mm	11,0 Sec.	
62 =	11,0 -	
62 =	11,0 =	
	Es werden 2 mg oxalsaures Secalintoxin in 1 ccm physiolog. Kochsalzlösung unmittelbar von der Arterie des Organes in den Blutstrom injicirt.	
64 =	11,0 Sec.	NB. Die Blutdrucksteigerung ist durch die Injection veranlasst.
62 =	10,5 =	
62 =	11,0 =	
62 =	15,5 =	
62 =	12,5 =	
62 =	11,0 =	
62 =	11,0 =	
62 =	10,0 =	

Wie man sieht tritt hier nach der Injection der 2 mg oxalsauren Secalintoxins in den Blutstrom, welcher eine Geschwindigkeit von 15 ccm in 11 Secunden hatte, ein vorübergehendes Herabsinken derselben auf 15 ccm in 15,5 Sec. ein, das heisst die Geschwindigkeit geht während des Durchtrittes des Secalintoxins durch die Gefässe von 78 ccm pro Min. auf 58 ccm p. Minute herab, um aber nach einer halben Minute, d. h. sobald die Substanz die Gefässe passirt hat, wieder auf die vorherige Norm zu steigen.

Auch an schwangeren Thieren wurden mit dem Secalintoxin einige Versuche angestellt, welche indessen zu sehr ungleichen Ergebnissen führten.

Da sich das Secalintoxin an Hähnen, wie erwähnt, bedeutend wirksamer erwiesen hatte, als das Chrysotoxin, so wurde bei dem ersten, an einer trächtigen Katze angestellten Versuche nur 0,005 g desselben in Alkohol gelöst, subcutan applicirt; das Thier erbrach auch nach kurzer Zeit, bekam heftige Durchfälle und machte einen sehr elenden Eindruck, indessen besserte sich der Zustand am folgenden Tage, und das Thier war am 3. Tage wieder völlig normal, zeigte indessen keinerlei Symptome eines beginnenden Abortes.

Es genügt also offenbar diese kleine Gabe nicht, um die Austreibung der Frucht zu bewirken, obgleich sie zur Entwicklung der übrigen Vergiftungssymptome geführt hatte. Ganz ähnlich verlief ein zweiter Versuch, bei welchem einem hochträchtigen kleinen Hunde am Ende seiner Schwangerschaft innerhalb 24 Stunden 25 mg oxalsaures Secalintoxin injicirt wurden, und zwar Nachmittags 5 h. — 10 mg, am folgenden Morgens um 11 h. — 10 mg, Nachmittags um 3 h. — 5 mg. Auch bei ihm trat 5 Min. nach der ersten und zweiten Injection heftiges, sich oft wiederholendes Erbrechen ein, was nach der dritten Injection fehlte. Das Thier zeigte neben der bekannten, zunächst auftretenden Unruhe, lähmungsartige Schwäche der Extremitäten, war sehr traurig und nahm auch von Zeit zu Zeit eine Stellung ein, als ob es Schmerzen im Bauch verspüre und zu pressen versuche, indessen ausser diesem Symptom war kein Anzeichen eines beginnenden Abortes zu constatiren, Bewegungen des Uterus waren nicht zu fühlen. Als am Morgen des dritten Tages das Thier im Interesse einer anderen Untersuchung laparotomirt wurde, ergab sich, dass die fünf lebenden Föten mit ihrer Placenta durchaus fest an der Uteruswand hafteten, und dass nirgends Blutungen oder Zeichen einer beginnenden Lösung der Placenten zu constatiren waren. Es hatte also auch in diesem Falle das Secalintoxin, trotzdem das Thier sich nachweisbar in den letzten Tagen der Schwangerschaft unmittelbar vor der Geburt befand, und die Wirkung auf den Magendarmkanal sehr ausgesprochen war, den Uterus nicht zu Contractionen zu veranlassen vermocht, welche geeignet gewesen wären, eine Lösung der Placenten und Ausstossung der völlig reifen Früchte herbeizuführen.

In einem dritten Falle war die Wirkung des Secalintoxins dagegen eine bessere. Die betreffende schwangere Katze erhielt Abends 6 h. 0,01 g oxalsaures Secalintoxin in Wasser und etwas Alkohol gelöst subcutan. Darauf wurde sie sehr unruhig, legte sich auf den Bauch und machte den Eindruck, als ob sie Schmerzen habe. Durch die Bauchdecken konnten wellenförmige Bewegungen des Inhaltes der Bauchhöhle deutlich wahrgenommen werden. In der Nacht trat heftiges Erbrechen ein, indessen war auch am nächsten Morgen um 11 h. noch nichts weiter wahrzunehmen als eine gewisse Unruhe. Das Thier frass vorgeworfenes Fleisch, machte aber allerdings einen elenden Eindruck. Um 1 h. Mittags wurde im Käfig ein 5—6 cm langer, unbehaarter Fötus gefunden; die Placenta folgte um 4 h. Das Thier frass Nachmittags wieder und war am folgenden Tage nur noch etwas schwach.

Wie man sieht genügte also hier in der That die kleine Menge von 10 mg, um den Abortus ebenso wie bei dem Chrysotoxin in

einem relativ frühen Stadium der Schwangerschaft ohne bedenklichere Nebenerscheinungen hervorzurufen. Wie es zu erklären ist, dass an dem vorher erwähnten Hunde die ungleich grössere Gabe so völlig wirkungslos bleiben konnte, ist auf Grund der geringen Zahl von Versuchen nicht zu sagen. An Hähnen hatten sich die benutzten Präparate alle als gleich stark wirksam erwiesen. Möglicherweise könnte bei der Unlöslichkeit des Secalintoxins in alkalischer Lösung eine ungleiche Resorption die Ursache sein.

Endlich überzeugte ich mich auch noch durch einen Versuch an einem schwangeren Kaninchen, welches im physiologischen Kochsalzbade laparotomirt wurde, so dass der gravide Uterus der Beobachtung zugänglich war, und bei welchem das oxalsaure Secalintoxin in $^1/_2$ proc. Lösung in die Vene injicirt wurde, davon, ob etwa dieses Alkaloid den gefürchteten Tetanus uteri hervorrufe, oder ob es ebenso wie das Chrysotoxin nur in regulären peristaltischen Wellen über den Uterus laufende Contractionen auslöse. In der That war das letztere der Fall, denn mit Pausen von 3—4 Minuten trat die peristaltisch über den Uterus laufende Bewegung, an Stärke zunehmend und wieder verschwindend und den Inhalt derart dem Ausgange zutreibend, auf, dass nach etwa einer Stunde das Tubenende des Uterus, das zu Beginn des Versuches von einem Fötus eingenommen war, auf eine Strecke von circa 4 cm Länge als leerer, dicker Strang, wie es die oben wiedergegebene Zeichnung zeigt, vorlag.

Vergleichen wir die Wirkungen des Secalintoxins mit denen des Chrysotoxins, so ergiebt sich, dass qualitativ in der That beide durchaus gleichartige sind, und der Unterschied vornehmlich ein quantitativer ist. Hinsichtlich der Entwicklung der Wirkung auf den Uterus scheint indessen insofern eine Differenz zu bestehen, als bei den Secalintoxin-Gaben, welche eine energische Wehenthätigkeit noch nicht zu erzeugen im Stande sind, die unangenehmen Wirkungen auf den Magendarmkanal schon hervorrufen, und zwar in heftigerer Weise als dies bei den, einen sicheren Abort herbeiführenden Gaben des Chrysotoxins der Fall ist. Das heisst also beim Secalintoxin treten diese Nebenwirkungen mehr in den Vordergrund als bei dem Chrysotoxin. Daraus aber ergiebt sich, dass bei einer eventuellen praktischen Verwendung der beiden Präparate offenbar das Chrysotoxin, und zwar speciell seine leichtlösliche Natriumverbindung, schon aus diesem Grunde vor dem Secalintoxin den Vorzug verdient. Ganz abgesehen von der ungleichen Resorption und leichteren Zersetzlichkeit des Secalintoxins, die eine genaue Dosirung sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen wird.

Das gesammte Ergebniss der Untersuchung lässt sich zum Schluss dahin zusammenfassen: Den specifisch wirksamen Bestandtheil des Mutterkornes bildet ein stickstofffreies Harz, das Sphacelotoxin, das seine Wirkung schon in sehr geringen Mengen zu entfalten im Stande ist, und die Eigenschaft besitzt, sich an basische, aber unter Umständen auch an neutrale oder schwachsaure Körper anzuheften. Bei der Isolirung der verschiedenen im Mutterkorn enthaltenen Substanzen ist dadurch die Möglichkeit gegeben, dass das Sphacelotoxin dem einen oder anderen Bestandtheile anhaftend, diesem die ihm selbst eigene, charakteristische Mutterkornwirkung verleiht, und dieselben so als im Sinne des Mutterkornes specifisch wirksam erscheinen lässt, obgleich an sich jene Bestandtheile in völlig reinem Zustande, sei es überhaupt keine eigene oder eine andersartige Wirkung besitzen. So lernten wir das Chrysotoxin als eine Combination des an sich unwirksamen Ergochrysins mit dem Sphacelotoxin, das Secalintoxin als eine Verbindung des an sich ebenfalls unwirksamen Alkaloids Secalin mit dem Sphacelotoxin kennen, und es erscheint nicht ausgeschlossen, dass das amorphe wirksame Ergotinin Tanret's ebenfalls eine Verbindung der krystallisirten unwirksamen Base mit dem Sphacelotoxin, d. h. im Sinne unserer Nomenclatur ein Ergotintoxin ist. Ja es ist nicht unmöglich, dass sich auch dem Kobert'schen Krampfgifte, Cornutin, das Sphacelotoxin anlagern und so einen Körper bilden kann, welcher die Wirkung beider Componenten zu entfalten im Stande ist. Ob eine derartig combinirte Wirkung freilich praktisch von Vortheil wäre, ist eine andere Frage.

Von allen Sphacelotoxinpräparaten erscheint nach den vorliegenden Versuchen das Chrysotoxin und speciell dessen in Wasser leicht lösliche Natronverbindung, für die praktische Anwendung am geeignetsten.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Wirkungen des Natriumperchlorats.

Von

Dr. R. A. Kerry (aus Montreal) und Dr. E. Rost.

Bei den Untersuchungen, die der eine von uns über Darstellung und Zersetzung der Chlorate einiger Metalle ausführte, war unter anderen Zersetzungsproducten auch das Perchlorat gefunden worden. Im Anschluss hieran haben wir es auf Anregung des Herrn Prof. Hans Meyer gemeinschaftlich unternommen, das Natriumperchlorat einer pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen.

Vorausgeschickt seien einige Bemerkungen über Eigenschaften, Methoden des chemischen Nachweises und Darstellung der Perchlorate.

Die Perchlorate (Hyperchlorate, überchlorsaure Salze, perchlorsaure Salze) sind die Verbindungen der einbasischen Perchlorsäure und haben als neutrale Salze die Zusammensetzung $MClO_4$.

Sie lösen sich alle in Wasser, einige Salze, wie das Kaliumperchlorat, aber nur schwer. Andere, z. B. das Natrium- und Baryumsalz, zerfliessen an der Luft und sind in Alkohol leicht löslich.

Die Löslichkeit des gereinigten (chloratfreien) Kaliumperchlorats erwies sich, in bekannter Weise an einer heissgesättigten und unter Umrühren erkalteten Lösung bestimmt, als weit geringer als die von Pearson[1]) angegebene; nach ihm soll sich 1 Theil in 22 Theilen Wasser von 15° C. lösen. In unseren Versuchen betrug die Löslichkeit nur 1 auf 73 Theile Wasser von derselben Temperatur.

Die Perchlorate sind in ihren Krystallformen isomorph mit den Permanganaten.

Gegen chemische Eingriffe zeigen sich die Perchlorate ausserordentlich widerstandsfähig. So sind sie auf kaltem Wege durch die gewöhnlichen Reductionsmittel gar nicht reducirbar. Ferner werden

1) Citirt in Fehling's neuem Handwörterbuch der Chemie 1875.

sie weder durch concentrirte Schwefelsäure unter 100°, noch beim Kochen mit Salzsäure angegriffen.

Dadurch unterscheiden sie sich sehr wesentlich von den Chloraten, die sich leicht reduciren lassen, mit Schwefelsäure unter anderem Schwefeldioxyd und mit Salzsäure Chlor entwickeln. Auch zersetzen sich jene erst bei grösserer Hitze als die Chlorate und zerfallen in Metallchloride und Sauerstoff, nicht aber in Chlorate, während die chlorsauren Salze als Zersetzungsproducte neben den Metallchloriden noch die Perchlorate aufweisen. Endlich explodiren sie im Gegensatz zu den Chloraten mit Schwefel gemischt beim Schlag nicht.

Auf der einen Eigenschaft, die sie mit den Chloraten theilen, dem Verpuffen auf glühender Kohle und anderen organischen Substanzen, beruht eine Möglichkeit des qualitativen Nachweises, wie später näher beschrieben werden wird. Handelt es sich nämlich um eine Flüssigkeit, die weder Salpeter, noch Pikrinsäure oder andere unter Verpuffen reducirbare Körper enthält, so kann nach Ausschluss von Chloraten durch Auffinden einer auf glühender Kohle verpuffenden Substanz der Nachweis für Perchlorat erbracht werden.

Nach Beobachtungen des Herrn Prof. H. Meyer geht die Ueberchlorsäure ausser mit Kalium auch mit einigen anderen Alkalimetallen, wie z. B. Rubidium, und, was besonders auffallend und charakteristisch erscheint, auch mit vielen Alkaloiden (Chinin, Morphin, Strychnin, Apomorphin u. s. w.) und Ammoniumbasen schwerlösliche, krystallisirende Verbindungen ein, die zur Auffindung kleiner Mengen der Säure dienen können.

Der quantitative Nachweis kann mittels Methoden, die auf folgenden Principien beruhen, geführt werden.

1. Ueberführung des Salzes in das betreffende Chlorid durch Glühen und Bestimmung des Chlors als Silberchlorid.

2. Reduction des Perchlorats durch längeres Erhitzen bei Temperaturen über 200° in Gegenwart von Metaphosphorsäure und Kaliumjodid. Bestimmung des durch den Sauerstoff freigewordenen Jods mittelst Titriren mit Natriumthiosulfat.

3. Schmelzen des Perchlorats bei circa 400° nach Beseitigung aller organischen Substanzen. Auffangen des sich entwickelnden Sauerstoffes bei Gegenwart von Stickstoffoxyd in concentrirter Jodwasserstoffsäure und titrimetrische Bestimmung des sich entwickelnden Jods mit arseniger Säure.

Von diesen letzten zwei von A. Kreider[1]) angegebenen Me-

1) Ueber die quantitative Bestimmung der Perchlorate. Zeitschr. f. anorgan. Chemie. Bd. X (1895).

thoden soll die unter Nr. 3 beschriebene allen Anforderungen einer quantitativen Bestimmung entsprechen. Wir selbst hatten bis jetzt noch nicht Veranlassung diese Methoden auf ihre Brauchbarkeit zu untersuchen.

Die Salze, die in den Handel kommen, sind meist nicht chemisch rein. Sie müssen stets erst auf das Vorhandensein von Chlorat und Chlorid untersucht und gegebenenfalls von ihnen befreit werden.

Mit Hülfe des von C. A. F. Kahlbaum (Berlin) bezogenen genügend reinen Baryumperchlorats stellten wir unser Präparat durch doppelte Umsetzung desselben mit Natriumsulfat her.

Die Perchlorate unterscheiden sich also von den Chloraten auf das wesentlichste, obwohl sie in ihrer elementaren Zusammensetzung nur durch Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom differiren.[1]) Sie dürfen also als eine eigenartige, getrennt von den Chloraten dastehende Gruppe von Salzen angesehen werden.

I. Wirkungen des Natriumperchlorats auf Kaltblüter.

Injicirt man einem Frosch, gleichgiltig ob Rana temporaria oder esculenta 0,015—0,030 g Perchlorat in Wasser gelöst in den Brustlymphsack, so beobachtet man folgendes Vergiftungsbild.

Der Frosch, der anfänglich munter herumspringt, sitzt nach einiger Zeit ruhig da, senkt den Kopf und verträgt sehr bald ohne Widerstreben die Rückenlage. Die Arme sind über der Brust gekreuzt oder fusswärts abgestreckt und die Finger gespreizt. Bisweilen tritt ein oder mehrere Male ein Auf- und Zuklappen des Maules auf; in einem Versuche haben wir auch Würgen und Brechbewegungen beobachtet. Der Frosch, der scheinbar regungslos daliegt, bietet beim näheren Zu-

1) Vermuthlich besitzt das Chloratom in der Chlorsäure und Perchlorsäure auch eine verschiedene Valenz, wofür mancherlei Erfahrungen der anorganischen Chemie sprechen, insbesondere die Analogie mit der Jodsäure und Perjodsäure, die als Hydroxylverbindungen des mehrwerthigen Jods aufgefasst zu werden pflegen (vgl. Ira Remsen, Grundzüge der theoret. Chemie 1888). Hiernach müsste man das Chlor in der Chlorsäure als fünfwerthig $\left(\begin{array}{l} O \diagdown \\ O \diagup \end{array} Cl - OH\right)$, in der Perchlorsäure als siebenwerthig $\left(\begin{array}{l} O \diagdown \\ O = Cl - OH \\ O \diagup \end{array}\right)$ annehmen. Es würde dann erklärlich sein, wie unter allen Sauerstoffsäuren des Chlors die Perchlorsäure, in der allein sämtliche Valenzen des Halogens gesättigt sind, eine so grosse Stabilität gegen chemische Eingriffe zeigt.

sehen ein sonderbares Bild. Anfänglich treten ganz feine fibrilläre und fasciculäre Zuckungen auf. Bald hier, bald da, wie ein Aufleuchten oder Blitzen, an den Brust-, Arm- und Flankenmuskeln, d. h. an den Muskeln, die der Injectionsstelle am nächsten liegen. Diese Contractionen nehmen einen grösseren Umfang an und verbreiten sich über immer weitere Theile des Körpers. Deutliche Muskelcontractionen stellen sich ein, die die Finger zu einem beständigen Krümmen und Strecken in langsamem Rhythmus bringen. Ist einmal die Flanken- und Rückenmusculatur von diesen Contractionen befallen, so bemerkt man eine anhaltende Muskelunruhe, ein Wogen und Flimmern, ein Zucken, Wälzen und Krümmen. An den Bauchmuskeln erkennt man deutlich, wie sich die einzelnen Portionen gesondert zusammenziehen und dabei Brust und Kopf des auf dem Rücken liegenden Frosches von der Unterlage abheben. Gelangt das Perchlorat durch den Säftestrom dann zu den Oberschenkeln, so wird das Muskelphänomen besonders markant. Getreu ihrer anatomischen Anordnung sehen wir durch die Haut hindurch ein Zucken der einzelnen, hier so reich gegliederten Muskeln. Schliesslich betheiligen sich auch die Muskeln der Unterschenkel und der Zehen an diesem Spiel, wobei die Schwimmhäute Spreizung zeigen. In der That ein interessantes Schauspiel, wie an dem im Uebrigen ruhig daliegenden Frosch bald hier, bald dort eine Muskel zuckt, Finger, Zehen sich krümmen und strecken. Dies Bild der Muskelunruhe zwingt geradezu zu einem Vergleich mit der Guanidin-Vergiftung.

Beim Befühlen der Arme fällt aber sehr bald eine eigenthümliche Muskelsteifigkeit auf, die nach und nach vom Ort der Injection aus allmählich ohne Bevorzugung irgend welcher Muskelgruppen peripheriewärts fortschreitend den ganzen Körper befällt, bis endlich der Frosch steif daliegt, eine Erscheinung, die ihrerseits auf den ersten Blick an die Coffeïnwirkung erinnert.

Nach einer gewissen Zeitdauer der Giftwirkung sehen wir deutlich, dass wohl der Sprung sehr lebhaft auf den Reiz erfolgt, das Wiederanziehen der Beine jedoch ganz langsam geschieht, ähnlich wie bei einem mit Veratrin vergifteten Thiere. Während nun anfänglich oft der Frosch seine Unterextremitäten so fest an den Körper angeschlossen hält, dass man sie selbst durch Schütteln des ganzen Thieres nicht zum Hängen bringen kann, gleiten sie später ein wenig vom Körper ab, und die Unterschenkel sind flectirt und sammt den Füssen mehr oder weniger vollständig von der Unterlage abgehoben.

Endlich tritt die bekannte Nikotinstellung in ausgesprochener

Weise ein, wie sie zuerst wohl von Wachenfeld[1]) im Jahre 1848 beschrieben worden ist. Dieser Autor schildert in seiner so gut wie unbekannt gebliebenen Arbeit die Nikotinstellung in so exacter Weise, dass es als gerechtfertigt erscheinen mag, seine Worte in extenso wiederzugeben, zumal da die Angaben von van Praag[2]), der gemeiniglich als Erster gilt, der die charakteristische Stellung der Extremitäten bei der Nikotinvergiftung beschrieben habe, ziemlich kurz und dürftig sind.

Wachenfeld schreibt: Extremitates anteriores arcte ad thoracem attrahuntur perinde ac si homo brachia premit ad musculos pectorales observata. Extremitates posteriores spastice ad dorsum inflectuntur et ita quidem ut femora a corpore recto angulo sint abducta, crura ad femorum superiorem partem appressa supra vertebras abdominales genubus sese tangant. Tarsus metatarsus et phalanges posteriori crucum parti adiectae sunt. Singulae extremitatum posteriorum partes arcte inter se appressae sunt spasmo tonico abductae digito vel instrumento statim sicubi non amplius retinentur in priorem redeunt situm.“

Dies selbe Bild findet man auch bei unseren Fröschen. Die normale hockende Haltung des Frosches geht also verloren, weil die Füsse von der Unterlage abstehen; der Frosch liegt jetzt auf derselben. Während dieser Zeit sind die Reflexe nicht augenfällig beeinflusst; sie werden schliesslich schwächer, ebenso wie der Cornealreflex erlischt. Die Pupillen sind erweitert, und die Nickhäute sehr oft über die Augen gezogen. Der Herzschlag wird langsamer, und je nach Grösse der Dosis tritt früher oder später der Tod bei dem steifgewordenen Thier ein.

Sehr oft hat man nun weiter folgende Erscheinung. Bevor noch das Muskelspielen auf die Beine überschreitet, und so lange die Oberschenkelmusculatur noch völlig weich ist, tritt Spreizung der Schwimmhäute auf und von Zeit zu Zeit ein anscheinend spontanes Strecken der Beine, das durch kurze Erschlaffung derselben unterbrochen ist.

War die Menge des angewandten Natriumperchlorats grösser als ca. 0,05 g, so erfolgt ein schnelles Steifwerden des ganzen Frosches vielleicht ohne eine Andeutung des Muskelspielens; war die Dosis kleiner als 0,15 g, so erholt sich das Thier sehr bald, nachdem es

1) De Nicotini effectu in organismum animalem. Diss. Marburg 1848 (unter Falck's Leitung).

2) Nicotin. Virchow's Archiv VIII. (1855).



nur eine leichte Steifigkeit der der Injectionsstelle naheliegenden Muskeln gezeigt hat.

Zur Illustrirung des Gesagten folgen einige Versuchsprotokolle.

Versuch I. Esculenta, mittelgross, erhält

4 h. 13 m. 1/2 ccm einer 4,5proc. Lösung (= 0,022 g) in den Brustlymphsack rechts.

4 h. 15 m. Lebhaftes Spielen und Zucken der Arm- und Seitenmuskeln.

4 h. 20 m. Thier lässt sich widerstandslos in die Rückenlage bringen. Hält die Beine extrem an den Körper angezogen, und zwar so, dass die Oberschenkel auf dem Rücken des Thieres liegen, die Unterschenkel und Füsse von der Unterlage frei abstehen. Körper kyphotisch gekrümmt.

4 h. 25 m. Reflexe gut; auf Kneifen erfolgt ein schnelles Strecken der Beine; das Anziehen derselben erfolgt schon auffällig langsam. Beginn der Steifigkeit an dem rechten Arm (der der Injectionsstelle am nächsten liegt).

4 h. 25 m. Typische Nikotinstellung; Schwimmhautspreizung. Reflexe sehr lebhaft. Linker Arm beginnt steif und starr zu werden.

4 h. 30 m. Leichte Steifigkeit in den Oberschenkelmuskeln. Anscheinend spontane Streckbewegungen der Beine. Hiernach langsames Anziehen der Beine nur bis in die Kreuzstellung, ebenso bei der Erschlaffung, die auf die durch Reize bewirkte Streckung folgt.

4 h. 32 m. Reflexe noch sehr lebhaft. Arme so steif, dass man sie nur mit Mühe aus ihrer Beugestellung bringen kann.

4 h. 50 m. Die Muskelsteifigkeit schreitet immer weiter, so dass nur noch die Füsse bewegbar sind. Pupille weit.

5 h. — m. Endlich ist das Thier mit Spreizung der Finger und Zehen und in Nikotinstellung starr. Herz schlägt noch schwach.

5 h. 30 m. Herz steht still.

Versuch II. Temporaria, klein.

12 h. 5 m. Injection von 1/2 ccm einer 4,5proc. Lösung in den Rückenlymphsack, links.

12 h. 10 m. Rückenlage wird vertragen, Reflexe sehr deutlich. Krümmung des Körpers nach links nimmt stetig zu. Mund offen. Arme gekreuzt, Finger gespreizt, deutlicher Opisthotonus.

12 h. 15 m. Nikotinstellung der Beine. Die Muskeln beider Arme spielen lebhaft, ebenso die Stamm- und Bauchmuskeln.

12 h. 20 m. Auf Reiz erfolgt ein Sprung, der noch annähernd normal erscheint.

12 h. 23 m. Legt man die Beine an den Körper an, so folgt lebhafte Streckbewegung. Der Frosch verträgt jede Lage der Beine, sobald sie nicht die Kreuzstellung überschreiten oder dem Körper dicht angelegt werden. Spielen der Muskeln beider Beine. Athetotisches Zucken der Zehen. Schwimmhautspreizung.

12 h. 30 m. Anscheinend spontane Streckbewegungen der Beine.



12 h. 45 m. Der Frosch ist so starr, dass man ihn an den Beinen hinaushalten kann. Die Muskeln sind fest und von weisser Farbe. Herz schlägt langsam. Thier wird getödtet.

Um jeder Beeinflussung der Injectionsstelle durch das Natriumperchlorat zu entgehen und die Vertheilung desselben möglichst gleichmässig auf den Organismus zu gestalten, injicirten wir einem Frosch dieselbe Menge in den Magen.

Versuch III. Temporaria, gross.

12 h. 25 m. $1/2$ ccm einer 4,5 proc. Lösung per os.

12 h. 32 m. Finger gespreizt, ebenso Schwimmhäute. Frosch erträgt mit Widerstreben die Rückenlage. Reflexe sehr deutlich. Sprung normal.

12 h. 42 m. Beide Arme zur Seite gestreckt, so dass der Frosch beim Sprung platt auf die Brust fällt. Deutliche Nikotinstellung. Cornealreflex gut.

12 h. 45 m. Weitere Gabe von $1/4$ ccm. Frosch bleibt, auf den Rücken gelegt, liegen, versucht jedoch bei starken Reizen in die Bauchlage zu gelangen.

12 h. 55 m. Weitere Gabe von $1/2$ ccm.

1 h. — m. Beginn der Steifigkeit in den Armen.

1 h. 5 m. Frosch zieht auf starkes Anblasen die Beine extrem an, sie schnellen aber wieder bis zur Kreuzstellung zurück. Finger und Zehen gespreizt. Bisweilen richtet sich der Frosch mit dem Oberkörper aus seiner Rückenlage auf und streckt die Beine kräftig. Auf die Streckung folgt aber keine energische Beugung, sondern nur eine Erschlaffung der Beine.

1 h. 15 m. Beginn der Steifigkeit in den Beinen.

1 h. 25 m. Herz steht prall gefüllt, blauschwarz aussehend still. Frosch ist mässig steif.

Bei einem zweiten und dritten Versuche, in denen der Frosch das Perchlorat gleichfalls per os erhielt, trat das eben geschilderte Vergiftungsbild sehr rasch ein. Aber das Muskelspielen blieb in gleicher Weise aus.

Für die Erklärung dieses unerwarteten Resultates, dass das Perchlorat nach Einführung in den Magen bei Fröschen alle Vergiftungserscheinungen mit Ausnahme des Muskelspielens hervorruft, vermögen wir keinen sicheren Anhaltspunkt zu geben.

Es sei nur erwähnt, dass Guanidin einem Frosch in den Magen gebracht, erst nach Verlauf von 18 Stunden das Muskelphänomen erzeugte, um dann während fünf Tagen anzuhalten, während dieselbe Dosis, subcutan beigebracht, bei einem Controlthier schon nach ca. $1/2$ Stunde wirkte.

Ob das Ausbleiben des Muskelphänomens von der Menge des im Blute circulierenden Perchlorats abhängt, wagen wir nicht zu entscheiden. Es ist uns nur aufgefallen, dass verschwindend kleine Mengen genügen müssen, um die Muskeln in Spielen zu versetzen. So sahen wir nach einer intramusculären Injection in ein Bein mit aufgehobener Circulation in dem anderen Bein Muskelzuckungen auftreten, ohne dass es zur Starre kam. Da wir das injicirte Bein nicht abgespült hatten, musste die geringe Flüssigkeitsmenge, die aus der Injectionsstelle ausgeflossen war, hinreichend gewesen sein, um die nebenliegende Extremität in Muskelunruhe zu versetzen. Andererseits verläuft nach grossen Dosen Perchlorats das Vergiftungsbild ohne Muskelspielen. Injection in die Bauchvene und Versuche mit Einhängen von Fröschen in Lösungen brachten ebenfalls keinen Aufschluss.

Betreffs der Dosirung des Natriumperchlorats in subcutaner Anwendung beim Frosch kamen wir zu folgenden Resultaten:

Von einer **10 proc.** Lösung bewirkte bereits 1/2 ccm ausserordentlich schnell unter Zuckungen und Schreien den Tod.

Von unserer **4,5 proc.** Lösung liessen 0,3—0,5 ccm alle Erscheinungen am deutlichsten erkennen, während 0,6—1,0 ccm meist ein schnell verlaufendes Vergiftungsbild hervorbrachten, in dem das Muskelspielen oft nicht zur Erscheinung kam, sondern die Muskelstarre die Scene beherrschte, und mehr oder weniger schnell der Tod eintrat.

Verwandten wir eine **1 proc.** Lösung, so waren 1 1/2 bis 2 ccm nöthig, um einen typischen Ablauf der Wirkungen zu erhalten.

Die Grenzdosis, die bei den Fröschen wirksam ist, dürfte demnach **0,015** g betragen.

Als die einzelnen Symptome, die beim Frosch nach hypodermatischer Application das Gesammtvergiftungsbild zusammensetzen, lassen sich nach unseren mitgetheilten Versuchsprotokollen folgende aufstellen:

1. Eine vom Ort der Injection aus allmählich fortschreitende Muskelveränderung unter den Bilde der Erstarrung und Contractur, einhergehend mit den Symptomen der Veratrinvergiftung in Bezug auf den Ablauf der Muskelcontraction.

2. Ein eigenthümliches Muskelspielen, das sich in fibrillären, fasciculären Zuckungen und clonischen Contractionen der Muskeln äussert.

3. Verschiedene centrale Wirkungen: Nikotinstellung der Beine, anscheinend spontane Bewegungen der Glieder oder des gesammten

Körpers und bisweilen eine Spreizung der Schwimmhäute, die jedenfalls nicht auf örtliche Wirkung zurückgeführt werden kann.

4. Verlangsamung der Contractionen mit schliesslichem Stillstand des Herzens.

Bevor wir zur Analyse dieser Erscheinungen schreiten, sei erwähnt, dass wir durch Versuche mit äquimolecularen Lösungen von Kochsalz Salzwirkung als Ursache dieses Vergiftungsbildes ausschliessen konnten. Ueberdies hat schon Limbourg[1]) als toxische Dosis des Kochsalzes für Frösche bei subcutaner Injection einige Decigramme nach seinen Versuchen aufgestellt.

1. Einwirkung auf die Muskeln.

Die Zustandsveränderung der Muskeln, die sich als Contractur und Starre mit vollkommenem Verlust der Reactionsfähigkeit manifestirt, die nach und nach alle Fasern eines Muskels und bei genügend langer Einwirkung und grösserer Dosis die gesammte Musculatur des Körpers befällt, ist durch eine directe Einwirkung des Perchlorats auf die Muskelsubstanz bedingt. Denn spritzt man die Lösung in einen Lymphsack, so werden die nächstliegenden Muskeln, injicirt man direct in einen Muskel, so wird dieser zuerst hart und steif. Erst von der Stelle der Einverleibung aus dehnt das Mittel, durch den Säftestrom weitergeführt, seine Wirkung auf die angrenzenden Theile aus, wie aus den bereits angeführten Protokollen ersichtlich ist.

Zum Anderen konnten wir durch folgende Versuchsanordnung den peripheren Sitz dieser Perchloratwirkung erweisen. Durchschnitten wir einem Frosch den linken Plexus ischiadicus und unterbrachen Blut- und Lymphzufuhr im rechten Bein durch Unterbindung der rechten Art. iliaca, Abtrennung der Haut am Oberschenkelansatz und Absengung der Lymphherzen, so blieb nach Einführung von Natriumperchlorat in den Brustlymphsack das Bein mit aufgehobener Circulation frei von der Veränderung der Muskelsubstanz, während das andere die charakteristischen Erscheinungen darbot, freilich nach einer bedeutend längeren Zeit, als es eine Extremität mit intactem Nerven darbietet. Wurde nun peripher von der Ligatur Natriumperchlorat in das rechte Bein gespritzt, so trat hier das bekannte Bild rasch und deutlich ein, und zwar wiederum von der Stelle der Injection aus peripheriewärts.

---

1) Zur Kenntniss der Wirkung neutraler Alkalisalze und des Harnstoffes auf Frösche. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXIV.



Endlich bewies auch der Versuch an einem curarisirten Frosch, der, wenn auch auffallend spät, die Muskelstarre zeigte, einwandsfrei, dass die Muskelstarre durch einen directen Eingriff des Natriumperchlorats auf die Muskelsubstanz bedingt ist.

Betreffs dieses auffälligen Ergebnisses, dass der durch Nervendurchschneidung[1]) oder durch Curarisirung entnervte Muskel erst nach mehreren Stunden der Perchloratwirkung unterliegt, dürfen wir vielleicht an eine Beobachtung von Mendelssohn[2]) erinnern. Er erwähnt, dass die Durchschneidung der motorischen Nerven die Wirkung des Veratrins auf den Muskel herabzusetzen vermöge. Diese Beeinflussung erstreckt sich aber nur auf kurze Zeit. Wie nun durch Ausfall des Innervationseinflusses der Muskel weniger leicht auf diese Agentien anspricht, so ist auf der anderen Seite bekannt, wie durch anhaltende Reize von Seiten des Nervensystems auf den Muskel dieser schneller z. B. der Todtenstarre erliegt. So tritt bekanntlich bei einem mit Strychnin vergifteten Frosch in dem Bein, welches Tetanus gezeigt hat, Totenstarre um ein merkliches früher ein als in dem vor der Strychninwirkung durch Nervendurchschneidung geschützten. Paltauf (Prag)[3]) führt dasselbe nach Vergiftung mit Pikrotoxin, Campher und Ammoniaksalzen an, während Curare den Eintritt der Totenstarre hinausschiebe. Ebenso beobachtete Gumprecht[4]), dass an einem Warmblüter die mit Tetanin vergiftete Extremität, die längere Zeit während des Lebens tonisch starr gewesen war, wenn sie nach dem Tode erschlaffte, doch viel schneller totenstarr wurde als die anderen Muskeln, in dem sich kein Tetanus entwickelt hatte.

Dies Bild der Muskelveränderung forderte besonders auch wegen der Aehnlichkeit mit der Coffeïnwirkung zur mikroskopischen Untersuchung und zur Feststellung, ob die Arbeitsleistung des Muskels durch das Perchlorat beeinflusst werde, auf.

Werden von einem Muskelstück, das einem lebenden Frosch entnommen ist, Zupfpräparate untersucht, so ergeben sich bei Zusatz von 1 Proc. Natriumperchloratlösung folgende Bilder. Momentan

---

1) Bei einem Frosch mit durchtrennten Plexus ischiadici, der Perchlorat erhalten hatte, trat die Steifigkeit in den Beinen um ca. 1 Stunde später ein als im übrigen Körper.

2) Sur quelques particularités de la courbe de contraction d'un muscle empoisonné par la vératrine. Société de Biologie. Séance 24. févr. 1883.

3) Todtenstarre. Wiener klin. Wochenschr. 1892.

4) Versuche über die physiolog. Wirkungen des Tetanusgiftes im Organismus. Pflüger's Arch. Bd. LIX. (1895).



tritt eine wogende Bewegung ein; die gestreckten Muskelfasern mit ihren Fibrillen, deutlich quergestreift und glatt begrenzt, werden etwas gewellt, die Querstreifung wird anfänglich durch kurze, längsverlaufende Wellenlinien unterbrochen; diese mehren sich und nehmen schon dadurch der Querstreifung ihre Deutlichkeit. Jetzt verschwinden auch die Querstrichelchen zusehends; die im Gesichtsfeld liegenden Fasern krümmen und biegen sich und zeigen Faltungen und Einkerbungen. Endlich ist aus der geraden, langen, schmalen, glattrandigen Faser eine gebogene, kurze, dicke, gefaltete Masse geworden, die ein Durcheinander von Strichen, Linien und Körnchen zeigt, ohne eine Spur von Querstreifung.

Bisweilen sieht man auch folgende Bilder: An einer dicken Faser liegt im Winkel abgestreckt eine schmale Faser. Sie faltet sich, legt sich immer mehr über die dicke Muskelfaser, bis sie schliesslich dick und wulstig, ohne Querstreifung auf der Muskelmasse aufliegt, die ihrerseits auch alle beschriebenen Veränderungen durchgemacht hat. Bisweilen sieht man unter den Augen, wie der Muskelinhalt reisst und sich nach beiden Enden zackig begrenzt zusammenzieht unter Einschnürung des intacten Sarkolemmaschlauches an der Rissstelle.

Da über das mikroskopische Bild der Muskelveränderung nach Coffeïnwirkung unseres Wissens nur die kurze Beschreibung von Johannsen[1]) in der Literatur vorliegt, so bedarf die Vergleichung beider Bilder noch eingehenderen Studiums. Bei unseren vorläufigen Versuchen ist uns aufgefallen, dass die Muskelfasern der Coffeïnstarre ausserordentlich rasch erliegen, vorher aber nicht eine einfache Contraction mit Krümmung, sondern ein Hin- und Hergeworfenwerden mit gleichzeitig einhergehendem Verlust der typischen Zeichnung erkennen lassen. Ebenso bietet das makroskopische Verhalten nach Coffeïnvergiftung erhebliche Unterschiede in der Intensität gegenüber der Perchloratwirkung dar. Dieser Unterschied markirt sich bei Coffeineinspritzung in die Musculatur besonders deutlich. Beim Starrwerden der Beine tritt eine sehr lebhafte Contraction ein, die sich in intensiven Bewegungen äussert; der Muskel wird vom Ort der Injection aus auf immer grössere Bezirke hin deutlich blass, die starren Muskeln fühlen sich sehr fest an, und die Beweglichkeit in den Gelenken ist so gut wie aufgehoben. Alles Erscheinungen, die bei Perchloratvergiftung bei weitem nicht so intensiv auftreten.

In einigen wenigen Versuchen, die wir über die Beeinflussung der Arbeitsleistung unter dem Einwirken von Perchlorat an-

1) Ueber die Wirkungen des Caffeïns. Diss. Dorp. 1869.



gestellt haben, konnten wir regelmässig eine geringe Steigerung derselben constatiren. Die Zahl unserer Untersuchungen ist aber nicht genügend, und die Arbeitsleistung in denselben nicht deutlich genug erhöht gewesen, um dies mit Sicherheit auf eine Einwirkung des Perchlorats analog der des Coffeïns zurückzuführen.

Dass etwa, wie Schmiedeberg[1]) dies vom Coffeïn nachgewiesen hat, die eine von beiden Froscharten früher und intensiver die Muskelstarre zeige, haben wir niemals constatiren können.

Zur Analysirung der für den Augenschein deutlichen veratrinartigen Bewegungen der Perchloratfrösche liessen wir den freipräparirten Gastrocnemius eines mit unserer Substanz vergifteten Thieres seine Zuckungscurve aufschreiben. Sie zeigte das typische Verhalten der Contraction nach Veratrin. Der Anstieg bis auf den Curvengipfel erfolgte in normaler Weise, das Stadium der Erschlaffung war ausserordentlich verlängert. Der absteigende Schenkel der Curve entsprach am meisten der als zweite Art der Veratrinzuckung von Mendelssohn[2]) geschilderten Curve, d. h. das Absinken erfolgte rasch und steil bis zu einem gewissen Punkte, um dann einem ganz allmählichen Abfall Platz zu machen.

2. Einwirkung auf die motorischen Nerven.

Die Ursache der fibrillären und fasciculären Muskelzuckungen, die im Verlaufe der Vergiftung als deutliche clonische Contractionen den ganzen Muskelapparat befallen, ist peripherer Natur. Denn immer tritt das Muskelphänomen zuerst an den Muskeln in der Nähe der Injectionsstelle auf und schreitet von hier aus vorwärts. Die Abtrennung des Grosshirnes, Zerstörung des Rückenmarkes, Durchschneidung der motorischen Nerven sind ohne Einfluss auf diese Erscheinung, die sich auch durch Injection in ein abgetrenntes Bein erzielen lässt. Dagegen ist die Unterbrechung der Blutcirculation in einem Bein ein sicheres Hinderniss für den Eintritt des Muskelspielens in demselben bei Einspritzung der Lösung unter die Haut des Stammes.

Hierdurch ist der periphere Angriff des Perchlorats zur Erzeugung dieser Wirkung erwiesen; es bleibt nur noch zu entscheiden, ob der Muskel selbst, die Nervenendigungen in demselben oder der Nervenstamm ergriffen wird. Letzteres war von vornherein wenig wahrscheinlich, da es für die Gruppe der Salze wohl feststeht,

1) Ueber die Verschiedenheit der Coffeïnwirkung an Rana temporaria und Rana esculenta. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. II. Bd. (1874).

2) l. c.



dass sie den unverletzten Nervenstamm nicht ohne Weiteres anzugreifen vermögen. Die Entscheidung der Frage, ob die Nervenenden oder der Muskel afficirt werde, konnte durch Versuche an curarisirten Fröschen zu Gunsten der Nervenendigungen erbracht werden: Spritzten wir einem curarisirten Frosch Natriumperchlorat ein, so blieb das Muskelphänomen stets aus. Da aber ohne nachweisbare Ursache Perchlorat in sonst wirksamer Gabe bisweilen kein Muskelspielen hervorruft, war die Beweisführung erst dann exact, wenn wir bestehendes Muskelspielen durch Curare aufheben konnten. Es gelang dies in evidenter Weise.

Versuch IV. Temporaria, klein, erhält

3 h. 35 m. 1/2 ccm einer 4,5 proc. Lösung unter die Zunge. Beinahe sofort verträgt das Thier die Rückenlage.

3 h. 36 m. Flimmern in den Muskeln der Arme.

3 h. 38 m. Contractionen in den Oberschenkelmuskeln.

3 h. 39 m. Drei Tropfen einer verdünnten Curarelösung unter die Rückenhaut.

3 h. 40 m. Muskelzucken nur noch vereinzelt.

3 h. 43 m. Muskelphänomen verschwunden.

Auf wiederholtes Kneifen erfolgt ein Aufrichten des Thieres und Strecken der Beine.

4 h. — m. Auf Kneifen eines Beines werden Reflexe nur noch im anderen Bein, nicht mehr in den (steifen) Armen ausgelöst. Kneifen der Arme ruft Reflexe in den Beinen hervor.

4 h. 5 m. Plötzliches Strecken der Beine ohne nachweisbaren Reiz.

4 h. 25 m. Thier total steif, wird getödtet.

Aus diesem Versuchsprotokoll ersehen wir, dass eine kleine Menge Curare, welche die Endigungen der motorischen Nerven nicht complet lähmt, doch das Muskelspielen beinahe momentan aufzuheben vermag.

Es gleicht also dies auf Uebererregbarkeit der Endausbreitung der motorischen Nerven beruhende Muskelspielen in jeder Hinsicht der Grundwirkung des Guanidins[1]), und wir dürfen das Perchlorat deshalb an das Guanidin in seiner aussergewöhnlichen Wirkung anreihen. Es sei ausserdem bemerkt, dass dies Muskelspielen sehr

1) Gergens und E. Baumann: Ueber das Verhalten des Guanidins im Organismus. Pflüger's Archiv. Bd. XII. 1876. Gergens: Zur toxischen Wirkung des Guanidins. Pflüger's Arch. Bd. XIII. 1876. Harnack und Witkowski: Pharmak. Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. V. 1876. Willy Neumann a. a. O. Putzeys und Swaen: Ueber die physiolog. Wirkung des schwefelsauren Guanidins. Pflüger's Archiv. Bd. XII. 1876. Rossbach: Muskelversuche an Warmblütern. Dasselbe Arch. Bd. XII. Jordan: Dorpater Arbeiter. Bd. XI. u. XII. (1895.)



an die von Tappeiner[1]) und Schulz[2]) an Fröschen beobachtete und analysirte Wirkung des Natriumfluorids erinnert, mit dessen Wirkungen auch sonst eine grosse Aehnlichkeit besteht.

Wenn nun auch im Verlauf der Vergiftung schliesslich sämmtliche quergestreiften Muskeln ergriffen werden, lässt sich eine gewisse zeitliche Bevorzugung gewisser Muskelgruppen der Beine nicht verkennen. Das Muskelspielen springt bei Injection in den Brustlymphsack oder in die Bauchhöhle von den Bauchmuskeln regelmässig auf die Rectusgruppe des Oberschenkels über, um sich dann erst, nach dem einzelne oder in Gruppen auftretende Contractionen sich geltend gemacht haben, in der Bicepsgruppe zu äussern, gleichgiltig ob bei dem Thier mit durchschnittenen Plexus ischiadici das Bein in Beuge- oder Streckstellung sich befand. Auch hierin schliesst sich das Perchlorat dem Guanidin an, dass nach Willy Neumann[3]) die gleiche Verbreitungsweise einhält.

Die sensiblen Nervenenden bleiben aber bei der Perchloratvergiftung vollkommen intact, wie wir aus dem Verhalten der Reflexe erkennen können.

3. Einwirkung auf die Reflexe.

Wir sehen, dass man anfangs von jeder der vier Extremitäten in den anderen Reflexe hervorbringen, dass man dann, wenn die Arme schon vollkommen steif sind, also auf einen motorischen Impuls nicht mehr antworten können, doch durch Kneifen der Arme einen Reflex in den Beinen erzeugen kann. Hiernach scheint also weder der periphere sensible Apparat, noch das Rückenmark augenfällig beinflusst zu werden.

Durch nebenher gewonnene Erfahrungen an Warmblütern, die eine typische Reflexsteigerung aufwiesen, auf diesen Punkt gelenkt, untersuchten wir die Reflexthätigkeit unter besonderen Cautelen.

Versuch V.

Esculenta, mittelgross, deren linker Plexus ischiad. durchschnitten, deren rechter Oberschenkel nach Unterbindung der Arterie so abgetrennt wird, dass er mit dem übrigen Körper nur noch durch den Nerven in Verbindung steht, erhält:

10 h. 40 m. $^3/_4$ ccm einer 4,5 proc. Lösung in den Brustlymphsack.

---

1) Zur Kenntniss der Wirkung des Fluornatriums. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. (1889.)

2) Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flusssäure. Ebenda.

3) Ueber toxicologische Verschiedenheiten functionell verschiedener Muskelgruppen. Diss. Bern 1883.



10 h. 45 m. die Bauch- und Flankenmuskeln zucken.
10 h. 50 m. ebenso die Fingermuskeln.
11 h. — m. die Reflexe sehr schwach.
11 h. 5 m. ziemlich plötzliche Reflexsteigerung. Frosch steif in Hals- und Armmuskeln.

Durch Aufschlagen des Froschbrettes auf die Unterlage erfolgt lebhafte Streckung der Beine. Bringt man einen Tropfen concentrirter Essigsäure z. B. auf eine Vorderpfote, so erfolgt Krümmung des Halses und des ganzen Körpers, aber keine Abwehrbewegung. Drückt man allmählich mit einem stumpfen Instrument auf ein Bein und lässt plötzlich mit dem Druck vollkommen nach, so zuckt das Bein (ähnlich dem Vorgang der „Entlastungszuckung“).

11 h. 15 m. Das ausgestreckte rechte Bein wird ganz allmählich und langsam angezogen. Auf Anschlagen des Brettes erfolgt Streckung mit langsamem Anziehen des rechten Beines. Ebenso bei leichtem Aufschlagen auf den Oberschenkel mit einer Pincette. Reflexe noch gut.

11 h. 20 m. Auf faradische Reize (R. A. 60 mm) schwache Reaction im linken Bein.

Linkes Bein beginnt steif zu werden. Der elektrische Strom bringt rechts eine normale Zuckung hervor.

11 h. 25 m. Linke Wadenmuskeln zucken.
11 h. 30 m. Reflexe erloschen.
12 h. 5 m. Rechtes Bein noch normal erregbar und weich.
12 h. 45 m. Linkes Bein ganz steif und hart.

Bei diesem und einem zweiten analogen Versuch hatten wir eine Reflexsteigerung constatiren können, die ziemlich plötzlich auftrat. Sie war sehr ausgesprochen, aber nur von mässiger Dauer.

In dem folgenden Versuch, in dem wir einen Frosch das Hirn abtrennten, konnten wir die Reflexe unbehindert von den Einflüssen des Grosshirnes beobachten. Gleichzeitig achteten wir darauf, wie das Thier durch Erschütterung gröberer Natur (Aufschlagen des Brettes auf den Tisch, Schlagen des Frosches mit dem Messergriff u. s. w.) beeinflusst wurde.

Versuch VI.

Temporaria, gross. Durchschneidung des linken Nervus ischiad. in der Mitte des Oberschenkels, Durchtrennung des rechten Beines bis auf den Nerven und Oberschenkelknochen.

5 h. 10 m. Durchtrennung des Rückenmarkes. Shockwirkung wird abgewartet.

5 h. 30 m. Reflexe deutlich. Aufschlagen des Brettes bleibt ohne Wirkung.

5 h. 32 m. $^1/_2$ ccm einer 4,5 proc. Lösung unter die Zunge.

Sofort Localwirkung: Lebhaftes Auf- und Zuklappen des Unterkiefers; Arme nehmen Kreuzstellung an. Finger zucken.

5 h. 34 m. Muskelflimmern in den Flankenmuskeln. Rückenlage wird ertragen.

5 h. 36 m. Muskelflimmern in den Muskeln des linken Oberschenkels. Schwimmhautspreizung links und rechts.

5 h. 37 m. Plötzlich tritt heftige Streckbewegung des rechten Beines ein; der ganze Körper wird dabei hin und her geworfen. Der rechte Fuss bleibt in Schwimmhautspreizung.

5 h. 39 m. Frosch wird auf den Bauch gelegt; sofort lebhafte Streckbewegungen. Muskelspielen im ganzen linken Bein.

5 h. 44 m. Nach Aufschlagen des Brettes stellen sich wieder verschiedene Streckbewegungen ein. Hinterher typische Nikotinstellung des rechten Beines.

5 h. 46 m. Beim Versuch, das rechte Bein an den Körper anzulegen, schiebt sich der Frosch vorwärts durch Streckung beider Beine. Reflexe gesteigert beim Kneifen einer Hautstelle, beim Aufschlagen des Brettes, beim Beklopfen.

5 h. 55 m. Reflexe beginnen schon etwas schwächer zu werden.

6 h. — m. Auf starke Erschütterung erfolgt noch Streckung des Beines mit erhaltenen Nerven, ebenso leichtes Abstossen des anderen Beines.

6 h. 15 m. Rechtes Bein noch normal; linkes Bein total steif.

Durch diese Versuche dürfte der Beweis erbracht sein, dass das Perchlorat eine Reflexsteigerung am Frosch setzt, die sich besonders deutlich auch bei Erschütterung des ganzen Körpers manifestirt. Sie wird nur hier gewöhnlich verdeckt einmal durch das Erhaltensein des Grosshirns, das hemmend auf die Auslösung der Reflexe einwirkt, dann durch die eintretende Muskelstarre.

4. Einige andere Einwirkungen auf das Centralnervensystem.

Neben der geschilderten Erhöhung der Reflexerregbarkeit scheinen aber auch noch andere Wirkungen auf das Centralnervensystem vom Perchlorat ausgeübt zu werden. Wenigstens lassen sich folgende Erscheinungen kaum anders deuten:

Spontane Streckbewegungen der Beine, Schwimmhautspreizung in einem Stadium der Vergiftung, wo noch Muskelspielen und Muskelstarre fehlen; die typische Haltung des vergifteten Frosches („Nikotinstellung"). Diese letztere ist durch Reizung der Medulla oblong. bedingt, wie aus dem folgenden Versuch, der aus einer Anzahl Versuche mit gleichem Resultate ausgewählt ist, hervorgeht.

Versuch VII.

Temporaria mit abgetrenntem und zerstörtem Grosshirn, zeigt 2 Stunden nach der Operation das typische Verhalten eines grosshirnlosen Frosches, d. h. den Mangel der Willensthätigkeit, dabei aber das Bestreben, nur die normale, hockende Stellung einzunehmen.

12 h. 40 m. Injection von 0,025 g Perchlorat in 4,5 proc. Lösung in den Brustlymphsack.



12 h. 42 m. Das Thier duldet die Rückenlage.

12 h. 48 m. Rechter Arm steif, Zehen gespreizt.

12 h. 52 m. Das Thier befreit sich aus der Rückenlage. Muskelspielen beginnt.

1 h. 10 m. Beide Arme steif; Oberschenkel hoch an den Rücken angezogen. Schwimmhäute gespreizt.

1 h. 12 m. Nikotinstellung. Oberschenkel im rechten Winkel zur Körperaxe liegend, Unterschenkel extrem flectirt.

Nikotinstellung verschwindet nach Durchtrennung des Rückenmarkes unterhalb der Medulla oblongata.

In diesem Versuche kann gleichzeitig gezeigt werden, dass die nach der Perchloratvergiftung auftretenden Erscheinungen, wie Ausbleiben des freiwilligen Sprunges und Unfähigkeit des Frosches sich aus der Rückenlage zu befreien, nicht etwa die Anfangssymptome einer Gehirnnarkose sind. Da wir durch subcutane Injection von Natriumperchlorat beim grosshirnlosen Frosch dasselbe Bild hervorrufen können, das nach einer gewissen Zeit wieder verschwindet, ist dies als reine Shockwirkung zu deuten. Reize solch intensiver Natur, wie sie durch die über den ganzen Körper sich verbreitenden Muskelzuckungen und die bis zur totalen Starre führende Muskelveränderung gesetzt und nach dem Centralnervensystem geleitet werden, erklären wohl zur Genüge das Zustandekommen einer mehr oder weniger lange dauernden Reflexdepression.

5. Einwirkungen auf das Herz.

Während sich in unseren Versuchen am Frosch die Starre der Körpermusculatur schnell nach der Vergiftung entwickelte, wurde das Herz erst viel später und nur allmählich sichtbar befallen. Verminderte Pulsfrequenz, etwas gesunkene Herzkraft, leichtes Unregelmässigwerden der Contractionen waren die Erscheinungen, die nach Ablauf von circa 1 Stunde bei dem im Uebrigen schon vollkommen steifen Thiere sich einstellten. Herzstillstand konnte also als Todesursache bei Fröschen ausgeschlossen werden.

Bei einigen vorläufigen Versuchen, die wir theils am liegenden Herzen in situ, theils am suspendirten Herzen nach der Engelmann'schen Methode vornahmen, wurden die Pulsationen nach circa 1 Stunde langsamer und nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden deutlich unregelmässig, wobei zwei oder mehr Herzcontractionen, die sich in genau gleichen Zeitabständen folgten, in Gruppen zusammentraten („Gruppenbildung“). Waren die Frösche während des Versuches vor jedem Blutverlust bewahrt geblieben, so war auch die Herzkraft nur wenig geschwächt, bis sie erst nach längerer Zeit allmählich erlahmte.

Die Gruppenbildung verschwand endlich, indem nur noch einzelne Kammer-Contractionen, denen dann gewöhnlich zwei oder drei Vorhofsystolen entsprachen, der vollständigen Ruhe des Herzens voraufgingen.

Atropingaben hatten keinen Einfluss auf diese Erscheinungen; ebenso traten sie ein, wenn von vorn herein die Vaguswirkung durch Atropin oder durch grosse Dosen Curare ausgeschaltet war. Das Perchlorat wirkt also nicht auf die Vagusenden, sondern direct auf das Herz oder seine motorischen Ganglien. Die Gruppenbildung der Pulse und die auf lange Zeit hinaus erhaltene Kraft des Herzens dürften eher für eine Lähmung der Bewegungsganglien als des Herzmuskels selbst sprechen.

Es sei noch kurz darauf hingewiesen, dass kleine Weissfischchen in einer 4,5 Proc. Lösung sofort, in einer $2^1/_2$ Proc. Lösung nach ein paar Minuten zu Grunde gingen, ohne ausgesprochen steif zu sein. In einer 1 und $^1/_2$ proc. Lösung dagegen legten sich die Fische, die eine kurze Zeit lebhaft herumschwammen, auf die Seite mit regungslosen, an den Körper gelegten Brustflossen. Aus dieser Lage schnellten sie auf Reize hin wieder zurück, um aber bald wiederum umzufallen und bewegungslos zu liegen. Nach ungefähr 15 Minuten trat bei den Thieren, die vollkommen steif waren, der Tod ein. Der Aufenthalt in $^1/_4$ proc. Lösung übte keinen merklichen Einfluss auf sie aus.

II. Wirkungen des Natriumperchlorats auf Warmblüter.

Wir verwandten zu unseren Experimenten Ratten, weisse Mäuse und Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben, Hunde und Katzen.

Das Vergiftungsbild, das wir bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen erzielten, war ein ganz anderes als bei Fröschen. Es wurde durch Erhöhung der Reflexerregbarkeit, die sich bis zum Ausbruch von Tetanus steigern konnte, beherrscht. Die subcutane Injection von einigen Decigrammen Perchlorat ruft bei genannten Thieren nach einigen Minuten eine gewisse Schreckhaftigkeit und gesteigerte Reflexerregbarkeit hervor, die im Verlauf von ein bis mehreren Stunden zum Eintritt ausgesprochener Streckkrämpfe führen kann. Während das Thier, solange es nicht gereizt wird, noch ganz normal zu sein scheint, im Käfig herumläuft und frisst, kann man es aus diesem Zustand des scheinbaren Wohlbefindens durch Berührungsreize und intensive Schalleindrücke, sobald sie nur plötzlich und unvermuthet das Thier treffen, in einen leichten Krampf versetzen. Das Thier springt mit gekrümmtem Rücken in die Höhe, fällt wieder herab und erscheint darauf voll-

kommen normal. Sehr bald aber fällt es nach einem solchen krampfhaften Emporgeschleudertwerden auf die Seite oder den Rücken und zittert eine Weile, erhebt sich dann, bis es später in dieser Stellung beharrt und auf Reize mit typischem Tetanus oft in opisthotonischer Haltung antwortet. Nebenbei entwickelt sich auch eine leichte Contractur in den Extremitätenmuskeln mit Parese derselben. Zuerst werden die Hinterbeine befallen, die beim Laufen nach hinten ausfahren und endlich entenfüsseartig nach hinten abgestreckt werden. Die Vorderbeine werden gerade vom Körper oder seitlich abgestreckt und weisen Pfötchenstellung der Finger auf.

War die Dosis so gross, dass schliesslich Krämpfe auf geringste Reize eintreten, so erfolgt durch Respirationsstillstand der Tod. In den kurzen Intervallen zwischen den Anfällen, in denen die Athmung sistirt, kann sich dann die Respiration nicht mehr erholen.

Diese Schilderung weist deutlich auf eine gewisse Aehnlichkeit mit der Strychninvergiftung, noch mehr aber mit der von Courmont und Doyon[1]) und von F. Gumprecht[2]) analysirten Tetaninvergiftung und auf die Bilder hin, die Harnack und Hochheim[3]) nach Vergiftung mit Brieger's'chem Tetanin an Thieren beobachteten.

Die charakteristische Haltung unserer Perchloratthiere erinnert beim blossen Zusehen ausserordentlich an die Typen, die Grumprecht in Wort und Bild von tetanisirten Warmblütern aufstellt, von denen wir uns auch durch eigene Beobachtungen überzeugen konnten. Freilich trifft diese Aehnlichkeit nur in gewissem Grade zu, wie wir später sehen werden.

Einige Versuchsprotokolle sollen das Gesagte veranschaulichen.

Versuch IX.

Weisse Ratte, klein, zeigt auf intensive Schalleindrücke leichtes Zusammenzucken mit Heben des Kopfes, erhält

10 h. in einem Zeitraum von 20 Minuten 2 mal 0,05 g Perchlorat in 4,5 proc. Lösung unter die Rückenhaut. Die Injection war schmerzhaft.

10 h. 5 m. Bei Schallreizen (lautes Zischen, Klatschen in die Hände, Aufklappen des Deckels auf den Käfig u. s. w.) schrickt das Thier zusammen.

10 h. 25 m. Die Schreckhaftigkeit nimmt zu; das Thier zeigt bereits leichte Parese der Hinterbeine. Bei Berührung schreit es auf.

Das Vergiftungsbild entwickelt sich allmählich.

1) Mécanisme de production des contractures du tétanos. Arch. de phys. norm. et path. 1893. Quelques points particuliers de la pathogenie des contractures du tétanos. Dass. Arch. 1893.

2) Versuche über die physiolog. Wirkungen des Tetanusgiftes im Organismus. Pflüger's Arch. 59. (1895.)

3) Ueber die Wirkungen des Brieger'schen Tetanusgiftes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXV.



11 h. 15 m. Die Ratte fällt, gereizt, auf die Seite und bekommt einen typischen Tetanusanfall, richtet sich auf und frisst ruhig weiter.

12 h. — m. Das Thier verharrt in der Seitenlage mit abgestreckten Hinterbeinen. Durch den Versuch, es in Bauchlage zu bringen, wird ein Krampf ausgelöst.

4 h. — m. Das Thier hat sich anscheinend vollständig erholt.

Versuch X.

10 h. 50 m. werden einer weissen Ratte 0,1 g in 4,5 proc. Lösung links in die Schwanzwurzel und in das linke Bein injicirt.

11 h. — m. Das Thier wird auf Schallreize in die Höhe geworfen, fällt einmal auf den Rücken, richtet sich aber sofort wieder auf. Das Thier schreit beinahe ununterbrochen während einiger Minuten, Harn- und Kothabgang. Trieb zum Nagen.

11 h. 10 m. Eintritt der ersten Streckkrämpfe. Sie beschränken sich auf die Hinterbeine und auf den Schwanz, der nach der Seite der Injection (also nach links) hin gestreckt wird.

11 h. 30 m. Kneift man das Thier mit der Pincette, so strebt es, das lästige Instrument wegzubeissen; gelingt es ihm nicht, so sucht es seinen Schmerz durch Nagen an den Käfigstäben zu unterdrücken; bringt man einen heissen Glasstab auf eine Pfote oder auf den Schwanz, so versucht es anfangs noch, denselben zu beseitigen; im weiteren Verlauf krümmt es sich nur oder schreit. Beide Male, bei dem schmerzhaften Quetschen und bei Einwirkung der Hitze, vermissen wir einen Tetanusanfall. Klatscht man dagegen in die Hände oder berührt das Thier unversehens, so tritt ein ausgeprägter Streckkrampf ein, der jetzt den ganzen Körper befällt. Die Atmung ist sehr beschleunigt. Bisweilen kann man deutlich eine Contractionswelle im Schwanz von der Wurzel bis zur Spitze hin verfolgen.

11 h. 40 m. Ueberrascht man das Thier mit einem Reiz, wenn es auf den beiden Hinterfüssen stehend sich putzt, so bäumt es sich gewissermaassen auf.

Trotz wiederholter Prüfungen, die wir unter denselben Bedingungen an dem Thier, das längere Zeit im dunklen Raum in Ruhe geblieben war und durch plötzlichen Lichteinfall ins Auge gereizt wurde, anstellten, gelang es nur einmal, die Ratte durch einen solchen plötzlichen Lichtreiz in Tetanus zu versetzen.

12 h. — m. Hält man dem Thier Ammoniak vor die Nase, so sucht es zu entweichen, betupft man ihm damit die Nase, so putzt die Ratte sie ab, ohne in Tetanus zu verfallen. Nur erweist sich nach dieser Ammoniakeinwirkung die Empfindlichkeit für Schalleindrücke herabgesetzt.

12 h. 10 m. Anscheinend spontane tonische und clonische Zuckungen.

12 h. 50 m. Die spontanen Zuckungen erstrecken sich jetzt vorzugsweise auf die Hinterbeine.

1 h. 30 m. Die Hinterbeine sind entenfussartig (die Sohle nach oben) abgestreckt; die Vorderpfoten zur Seite ausgeglitten, Finger geschlossen. Vergiftungserscheinungen sehr schwer.

4 h. — m. Stülpt man den Käfig um, so hält sich die Ratte bereits wieder mit den Füssen an den Stäben fest. Keine Krämpfe mehr.

6 h. — m. Das Thier hat sich stundenlang nicht vom Platze gerührt, nur der Kopf ist in ständiger Bewegung.

9 h. — m. des folgenden Tages. Thier zeigt keine Vergiftungserscheinungen mehr.

Bei einem anderen Versuch, bei dem eine grosse weisse Ratte 0,22 g subcutan erhielt, entwickelte sich das gezeichnete Symptomenbild rasch, die Insentität und Dauer der tetanischen Anfälle nahm zu, und nach 10 Stunden erfolgte der Tod in einem Krampf. Das Thier wurde mit abgestreckten Extremitäten aber ohne Opisthotonus totenstarr. Versuche an Mäusen mit 0,025 g Perchlorat ergaben ein ganz analoges Bild.

Ganz ebenso gestalteten sich die Vergiftungserscheinungen an Meerschweinchen nach subcutaner und innerlicher Application.

Versuch XI.

4 h. 10 m. Ein Meerschweinchen erhält 4 ccm einer 4,5 proc. Lösung subcutan.

4 h. 15 m. Harnentleerung. Das Thier ist sehr schreckhaft, läuft ängstlich im Käfig herum.

4 h. 25 m. Erster Krampf auf lauten Schallreiz. Das Thier streckt den Hinterkörper durch Aufstellung der Hinterbeine, während Vorderkörper und Vorderextremitäten annähernd in normaler Lage bleiben. Beim Abklingen des Krampfes gleitet das Thier wieder in die ursprüngliche Haltung zurück.

4 h. 30 m. Bringt man ihm Ammoniak vor die Nase, so weicht das Thier zurück, tupft man es auf die Nase, so putzt es dasselbe mit den Pfoten ab, ohne Krampf zu bekommen.

In der anfallsfreien Zeit lässt das Thier keine Merkmale von Kranksein erkennen.

5 h. 30 m. Die Krämpfe nehmen zu, erreichen aber nicht den Grad eines completten Tetanus; sie beschränken sich vielmehr auf den hinteren Körper. Ausserdem hat sich in den Hinterbeinen eine deutliche Schwäche eingestellt, so dass das Thier mühsam mit nach hinten liegenden Füssen (Entenfussstellung) Gehversuche macht. Um aber doch diese sicherlich störende Lage der Beine in die normale Lage am Bauch zu corrigiren, greift das Thier regelmässig zu folgendem Hülfsmittel: es schiebt sich mit dem Vorderkörper und den intacten Vorderpfoten nach rückwärts, bis die Hinterfüsse, die nicht vom Platz gewichen sind, die gewohnte Lage erhalten. Bei jedem Krampf werden diese wieder vom Körper abgestreckt, und das Thier wiederholt seine Manipulationen.

7 h. — m. Das Thier erscheint gesund.



In Versuch XII

gaben wir, nachdem sich bei einem anderen Meerschweinchen 30 ccm einer 4,5 proc. Lösung in den Magen gebracht als beinahe momentan letal erwiesen hatten,

11 h. — m. einem Meerschweinchen 2,9 g Perchlorat in 4,5 proc. Lösung per os.

11 h. 35 m. Auf Reize antwortet das Thier mit krampfhaftem Aufstellen der Hinterbeine, nachfolgendem Ausgleiten derselben in Entenfussstellung und allmählichem Wiederanziehen.

12 h. — m. Unfähigkeit, die abgestreckten Hinterbeine wieder anzuziehen; das Thier hilft sich wiederum in der in Versuch XI geschilderten Weise.

12 h. 30 m. Unvermuthetes Anfassen, plötzliche Schalleindrücke rufen einen Tetanus hervor.

12 h. 45 m. Tetanische Krämpfe ohne nachweisbare Ursache.

1 h. — m. Stat. id.

3 h. — m. Das Thier liegt hülflos in Seitenlage, Augen verdreht, Hinterbeine gespreizt, Vorderbeine ebenfalls vom Körper abgestreckt. Pfötchenstellung der Finger. Frequente Respiration. Häufiges Grunzen. Clonische Zuckungen in den Kopf- und Gesichtsmuskeln.

5 h. 15 m. In einem Tetanus erfolgt der Tod.

Was lehren diese Versuche?

Bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen wird durch Natriumperchlorat die Reflexaction so hochgradig gesteigert, dass es zum Ausbruch von Tetanus kommen kann. Die centrale Natur dieser Wirkung konnte experimentell erwiesen werden. Der Tetanus verschwand nach centraler Narkose (Aetherisirung) und nach Durchschneidung des motorischen Nerven in dem betreffenden Bein. Nebenbei tritt eine Contractur der Muskeln und eine Parese der Extremitäten ein. Der in seinem centralen Theile in gesteigerte Empfindlichkeit versetzte Reflexapparat kann aber nur durch bestimmtgeartete Reize in Action gebracht werden, gleichgiltig welcher Natur diese sind. Trifft die genannten Versuchsthiere ein Reiz plötzlich und unerwartet, so wird in einem gewissen Stadium der Vergiftung ein Tetanus ausgelöst. Können wir die Thiere nur mit einem Reiz überraschen, so haben wir immer denselben Effect, mögen wir sie nun berühren, stechen, mit glühendem Stab brennen oder heftige Schalleindrücke auf sie einwirken lassen. Ganz anders dagegen, wenn wir das Thier, uns langsam mit einer Nadel nähernd, stechen, es andauernd kneipen oder ihm Ammoniak, das schon aus der Entfernung durch seinen Geruch wirkt, vor die Nase bringen. Das Thier schreit wohl, sucht sich dem Reize zu entziehen, aber es verfällt niemals in Tetanus. Es hat somit den Anschein, als versetzte

das Perchlorat die Versuchsthiere in einen Zustand der abnorm gesteigerten Aengstlichkeit und Schreckhaftigkeit, eine Annahme, die vielleicht auch einen Hinweis für die Erklärung der Thatsache giebt, dass nur die drei genannten Thierarten dieser Wirkung des Perchlorats unterlagen. Es sind von Natur sehr schreckhafte Thiere, die auf unerwartete Reize schon normal mit Zusammenzucken, in die Höhe springen, Davoneilen reagiren. Nehmen wir nun — wie die Ergebnisse dieser Versuche dazu auffordern — einen gesonderten Mechanismus für durch Schreck hervorgerufene Reflexe an, so würde das Perchlorat bei den genannten Thieren dadurch wirken, dass es diesen gesonderten Apparat allein in erhöhte Empfindlichkeit versetzte.

Betreffs der auffälligen Erscheinung, dass das Perchlorat an den eben genannten von uns untersuchten Warmblütern auch nicht eine Andeutung der Einwirkung auf die Enden der motorischen Nerven ausübt, sondern die Reflexsteigerung, die beim Frosch nur im geringem Maasse ausgesprochen ist, in evidenter Weise zum Ausdruck bringt, schien es sich ganz ähnlich dem Guanidin zu verhalten. Gergens und Baumann (l. c.) erwähnen ausdrücklich, dass dasselbe beim Warmblüter die Enden der motorischen Nerven vollkommen intact lasse, dagegen mehr centralerregend wirke. Bei unseren Versuchen, die wir mit Guanidin an Meerschweinchen anstellten, erhielten wir dagegen das typische Muskelphänomen. (Thiere, denen circa 0,15 g Guanidin subcutan injicirt wurde, zeigten nach 1½ bis 2 Stunden an Intensität zunehmende und endlich die gesammte Körpermusculatur befallende clonische Zuckungen. Diese stossenden und ruckweise bald den Kopf, bald die Extremitäten treffenden Contractionen hinderten die Thiere schliesslich vollkommen an der Locomotion. Nahm man das Thier in die Hand, was es sich in den späteren Stadien der Vergiftung ohne Widerstreben gefallen liess, so fühlte man besonders deutlich das Schlagen und Zucken der Muskeln. Diese Erscheinung endete nach ungefähr drei Stunden mit dem Tode.) Die Angaben genannter Autoren treffen also nur für die von ihnen untersuchten Thierarten (Hund, Kaninchen) zu.

Kommen wir jetzt auf die Aehnlichkeit der von uns an Meerschweinchen, Ratten und Mäusen beschriebenen Symptomengruppe zurück, die im äusseren Bilde in vielen Punkten mit den Erscheinungen der Tetaninvergiftung auf Grund der citirten Arbeiten besteht. Die von Gumprecht, Courmont und Doyon, Harnack und Hochheim beobachteten Vergiftungsbilder sind allerdings unter

einander vielfach so different, dass genannte Autoren unmöglich mit einem gleichen Präparat gearbeitet haben können; vielmehr legen ihre abweichenden Resultate die Annahme nahe, dass es verschiedene durch Tetanusbacillen producirte Tetanusgifte gebe. [1]) Worin ihnen allen aber die Perchloratvergiftung ähnelt, das ist die lange Dauer der Krämpfe, bis dann endlich die Erschöpfung dem Leben ein Ziel setzt, sowie das anscheinend ungestörte Wohlbefinden in den anfallsfreien Zeiten. Auch die ganze Haltung der Thiere, die Stellung der hinteren Extremitäten (des Schwanzes bei Ratten) weicht von der bei Strychninvergiftung beobachteten ab und erinnert lebhaft an die Tetaninvergiftung.

Courmont und Doyon, ebenso wie Harnack und Hochheim, beschreiben Dauercontracturen der vom Gifte betroffenen Muskelgruppen: Aehnliches sehen wir auch bei der Perchloratwirkung. Wie von den bakteriellen Tetanusgiften Kreislauf, Herz und Blutdruck beeinflusst werden mögen, scheint nicht untersucht zu sein. Die Perchloratvergiftung weicht von der Strychninvergiftung auch hierin völlig ab.

Die Versuche an Kaninchen führten zu einem vollkommen anderen, beinahe negativen Ergebniss.

Auf welchem Wege auch das Perchlorat beigebracht wurde, es blieb selbst nach recht grossen Gaben jede erkennbare Vergiftungserscheinung aus. Wir injicirten kleinen Thieren Mengen bis 0,4 g unter die Haut, wir gaben einem anderen Kaninchen 30 ccm einer 4,5proc. Lösung intravenös, wir fütterten Thiere Tage lang mit 1,0 g in derselben Concentration, stets ohne irgend einen Erfolg.

Die Eingabe von 1,5 g in 4,5proc. Lösung führte dagegen bei einem Thier zu folgendem Bild:

Versuch XIII.

6 h. — m. Kaninchen erhält 1,5 g per os.

6 h. 10 m. Leichte Diarrhoe.

6 h. 30 m. Thier schlägt den Kopf in den Nacken, rast im Käfig umher. Auf den Boden gelegt, verfällt es in Erstickungskrämpfe. Durch Einleiten von manueller künstlicher Athmung kommt das Thier wieder zu sich, taumelt aber und zeigt Parese aller 4 Glieder. Athmung an-

1) Z. B. bedarf es bei der Vergiftung mit Tetanusgift, wie es Gumprecht und Courmont und Doyon benutzten, und wie auch wir bestätigen konnten, stets, auch bei beliebig grossen Dosen, einer gewissen Incubationszeit von 1/2 bis 1 Tag, während nach Harnack und Hochheim die Symptome in voller Stärke schon 1/4 Stunde nach der Injection des Giftes auftreten können.



gestrengt. Im Leib fühlt man einen harten, fest contrahirten Körper, der seiner Lage und Gestalt nach als Magen angesprochen werden muss.

6 h. 40 m. Ununterbrochen Abgang dünnen Kothes. Thier macht gereizt mühsame, turkelige Gehversuche; es fällt, die Vorderläufe nach der Seite, die Hinterläufe nach hinten ausgestreckt. Bringt man es wieder in Bauchlage, so kann es wegen starker Parese der Hinterbeine, die immer nach hinten ausgleiten, die normale Haltung nicht annehmen.

7 h. 30 m. Das Thier vermag nicht mehr den Kopf aufrecht zu halten, er zieht sich ganz allmählich nach hinten. Meist hebt das Thier, wenn der Kopf auf dem Rücken angekommen, ihn schnell wieder empor, spontan oder durch Reize erschreckt. Dann beginnt das Spiel von Neuem, um sich über eine längere Zeit auszudehnen.

Gegen 9 h. Tod.

Die Section ergiebt nur im Coecum ausserordentlich zahlreiche punktartige Hämorrhagien.

Wir untersuchten ferner noch bei einem Kaninchen das Verhalten des Blutdruckes bei intravenöser Injection von 30 ccm 4,5 proc. Lösung im Zeitraum von 54 Minuten. Es erwies sich der Blutdruck vollkommen unbeeinflusst.

Bei diesem selben Versuch achteten wir gleichzeitig auf die Harnsecretion während der Perchloratvergiftung.

Versuch XIV.

Dem Kaninchen wurde nach Ausführung der Sectio alta die vordere Blasenwand an einer möglichst gefässfreien Stelle durch einen Längsschnitt eröffnet, eine Blasencanüle direct über die Einmündungsstelle beider Ureteren gebunden und jede Zerrung vermieden, um die Orificien derselben nicht ventilartig zu versperren. Während der Injection in die Jugularis externa wurde von 5 zu 5 Minuten ein tarirtes Schälchen unter den Canülenausfluss gestellt und durch Wägung die Mengen des in genau gleichen Zeiten ausgeschiedenen Harnes bestimmt. Das Ergebniss ist in folgender Tabelle zusammengestellt:

Zeit	Harnmenge in g	Gesammtmenge des ausgeschiedenen Harns	Bemerkungen
5 h 18 m	—		Beginn der intravenösen Injection.
5 h 23 m	0,43 g		
5 h 28 m	0,58 „		
5 h 33 m	0,85 „		
5 h 38 m	1,28 „		
5 h 43 m	1,42 „		Es werden injicirt 30 ccm Lösung entsprechend 1,35 g Perchlorat.
5 h 48 m	1,63 „		
5 h 53 m	1,51 „		
5 h 58 m	1,92 „		
6 h 3 m	1,50 „		
6 h 8 m	2,56 „	in Summa 13,68 g	
6 h 12 m	—		Ende der intravenösen Injection.

Zeit	Harnmenge in g	Gesammtmenge des ausgeschiedenen Harns	Bemerkungen
6 h 13 m	1,90 g		
6 h 18 m	0,55 "		
6 h 23 m	0,47 "		
6 h 28 m	0,81 "		
6 h 33 m	0,69 "		
6 h 38 m	1,30 "		
6 h 43 m	1,55 "		
6 h 48 m	0,63 "		
6 h 53 m	1,23 "		
6 h 58 m	0,81 "		
7 h 3 m	0,96 "		
7 h 8 m	0,89 "	Gesammtsumme 25,47 g	

Bei diesem Versuch stieg also die Harnmenge continuirlich mit zwei kleinen Schwankungen bis zur Beendigung der Injection. In der darauf folgenden Stunde nahmen die Harnportionen wieder ab. Eine Steigerung der normalen Harnsecretion bedeutet dies in keiner Weise; denn, während in 54 Minuten 30 ccm Flüssigkeit dem Thiere einverleibt wurden, schied es durch die Nieren in beinahe zwei Stunden nur 25,5 g Harn aus. Im Gegentheil das Perchlorat scheint die Harnausscheidung geradezu zu vermindern, was mit Rücksicht auf das Verhalten der Salze anderer einbasischer Säuren sehr auffallend und zunächst unerklärlick ist.

Das merkwürdige Ergebniss, dass Perchlorat in unseren Versuchen bei Kaninchen trotz verschiedener Applicationsweisen keine der bei Fröschen oder Ratten und Meerschweinchen beobachteten typischen Vergiftungserscheinungen hervorbrachte, veranlasste uns, noch einige anderen Thierarten in den Bereich unserer Untersuchungen zu ziehen. Die Resultate sollen hier in Kürze folgen:

Eine Taube, der verschieden grosse Dosen (bis 0,22 g Perchlorat) theils in die Brustmusculatur, theils in den Kropf injicirt wurden, wies nur leichte Unruhe auf und an der Haut des Halses ein deutliches Flimmern und Zucken. Nach 18 Stunden verendete das Thier unter den Erscheinungen der Erstickung. Nach Verlauf ½ Stunde war das Thier todtenstarr.

Bei einem Hunde, der durch subcutan beigebrachte Mengen von 1,5 bis 2,2 g anscheinend unbeeinflusst blieb, wurde durch 80 ccm einer 5,5 proc. Lösung per os applicirt, nur geringe Parese der Hinterbeine und nach 25 Minuten Abgang fester Fäces beobachtet.

Katzen, die 1,5—2,2 g subcutan erhielten, zeigten eine gewisse Unruhe, Kolikschmerzen von geringer Intensität, bis nach 25 Minuten, ein anderes Mal nach 40 Minuten fester Koth entleert wurde.

Im folgenden Versuch wurde einer Katze Perchlorat per os und später, nachdem das Thier sich scheinbar vollkommen erholt hatte, intravenös gegeben.

Versuch XV.

Katze erhält 4 h. — m. 50 ccm Lösung = 2,75 g per os.

4 h. 25 m. Entleert festen Koth.

4 h. 30 m. Erbricht Flüssigkeit.

5 h. 25 m. bis 5 h. 40 m. Injection von 45 ccm Lösung = ca. 2,5 g aus einer Bürette in die Jugularvene. Während der Injection keinerlei Andeutung von centraler Reizung oder von Muskelcontractionen.

5 h. 50 m. Thier wird losgebunden, vermag nur mühsam zu stehen, fällt auf die Vorderfüsse, die im Fussgelenk stark flectirt sind, und lässt sich langsam in Seitenlage nieder. Hebt man das Thier auf, so versucht es zu gehen; es überstürzt sich, da die Hinterbeine schneller bewegt werden können als die Vorderbeine. Hält man das Thier, so läuft es zwar langsam, kann aber alle Glieder anscheinend normal bewegen. Bauchmuskeln fühlen sich gespannt an. Musculatur der Beine in der Ruhe in tonischer Spannung.

6 h. 15 m. Zucken der Maul- und Nasenmuskeln.

10 h. — m. Einzelne Zuckungen der Beine beobachtet.

Am nächsten Tage liegt die Katze noch in passiver Seitenlage. Die Reflexerregbarkeit ist gesteigert. Auf Reiz wird einmal typischer Tetanusanfall in opisthotonischer Haltung constatirt. Ausgeprägtes Muskelflimmern und Wogen, das sich auch an den entblössten Muskeln constatiren lässt. Einzelne und in Gruppen auftretende clonische Zuckungen in Hals- und Beinmusculatur.

Temperatur im Rectum gemessen 34°.

Durchschneidung des Nerv. ischiadicus sowie tiefe Aethernarkose bringen die tonischen Muskelzuckungen zum Verschwinden. Die Natur des Muskelflimmerns und -wogens konnte nicht sicher festgestellt werden.

1 h. — m. Der Zustand oben beschriebener Unruhe dauert an.

Blutdruck, in der Art. carotis gemessen, schwankt zwischen 100 und 130 mm. Thier getödtet. In den Hinterextremitäten dauern die Zuckungen noch kurze Zeit an.

Dieser Versuch lehrt, dass Katzen bei grossen, intravenös beigebrachten Gaben nach auffällig langer Zeit der Wirkung des Perchlorats unterliegen. Vielleicht gelingt es auch, bei Hunden und Kaninchen durch grosse Dosen, in die Vene injicirt, bei längerer Beobachtungszeit das charakteristische Vergiftungsbild hervorzurufen. Die Katze in unserem Versuch zeigte deutlich centrale Reizerscheinungen mit gesteigerter Reflexerregbarkeit. Würde sich das Muskelflimmern sicher als peripher erweisen lassen, so wäre vielleicht ein Verbindungsglied zwischen den Wirkungen des Perchlorats an Kaltblütern einerseits und an Ratten und Meerschweinchen andererseits gefunden.

Als letzten Punkt möchten wir Einiges über die Schicksale des Perchlorats im thierischen Organismus erwähnen.

Als wir die bei der Section aus der Blase des Meerschweinchens (Versuch XII) gewonnenen wenigen Cubikcentimeter Harn über freiem Feuer eindampften, knisterte der trockene Rückstand und verpuffte. Die Untersuchung des Rückstandes ergab die Abwesenheit von Chloraten, somit musste das Verpuffen durch Perchlorat bedingt sein. Durch diesen einfachen, bequem anzustellenden Versuch gelang es, auch im Harn unseres mit Perchlorat vergifteten Kaninchens, in sonderheit auch in dem Urin des in Nr. XIV protokollirten Versuches, Perchlorat aufzufinden. Es zeigte sich schon in den ersten Harnproben dieses letzten Versuches eine kleine Menge von Perchlorat.

Die Gegenwart von Perchlorat konnten wir — wie schon Eingangs erwähnt — auch noch auf folgende Weise feststellen. Der Harn wurde auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und filtrirt. Einige Tropfen des filtrirten Rückstandes wurden mit möglichst concentrirter Tetramethylammoniumchloridlösung versetzt, und sofort oder nach kurzer Zeit schieden sich nadelförmige Krystalle von Tetramethylammoniumperchlorat aus, die getrocknet auf Kohle ebenfalls verpufften. Immer aber konnten wir nur einen kleinen Theil des einverleibten Perchlorats im Harn der Versuchsthiere wiederfinden.

Dass das Perchlorat unverändert den Körper im Harn verlasse, fand auch Rabuteau[1]), der das Kaliumsalz therapeutisch (gegen Malaria) anwandte. Seine Methode, das Perchlorat nachzuweisen, war eine indirecte. Nach Ausfällung der Chloride glühte er den Rückstand des eingedampften Harns und untersuchte auf die Gegenwart von Chloriden in der Asche. Waren Chloride vorhanden, so mussten sie durch Reduction aus Perchlorat entstanden sein, wenn der Harn vorher als chloratfrei erkannt worden war.

Fassen wir unsere vorläufigen Versuchsergebnisse über die Wirkungen des Perchlorats zusammen, so dürfen wir sagen:

Am Frosch ruft das Perchlorat ein complicirtes Vergiftungsbild hervor mit folgenden Einzelsymptomen: Fibrilläre Zuckungen und clonische Contractionen der quergestreiften Muskeln (Muskelspielen); veränderter Ablauf der Muskelzuckung; Muskelstarre mit typischen mikroskopischen Veränderungen; Verlangsamung und Gruppenbildung der Herzcontractionen; erhöhte Reflexerregbarkeit und einige andere

1) Recherches sur le mode d'élimination du perchlorate de potassium. Gaz. hebd. 1868. Nr. 45. Citirt nach Centralbl. f. d. medic. Wiss. 1868.



centrale Reizerscheinungen. Von genannten Wirkungen ist das Muskelspielen der Wirkung des Guanidins an die Seite zu stellen, die veränderte Muskelcurve entspricht der nach Veratrinvergiftung, das Bild der Muskelstarre erinnert an die Coffeïnwirkung. Die Einwirkung aufs Herz scheint durch Lähmung der motorischen Herzganglien bedingt zu sein.

An Ratten, Mäusen und Meerschweinchen löst das Perchlorat typischen Tetanus aus, der auf ausserordentlich gesteigerten, besonders durch Schreck auslösbaren Reflexen beruht und wegen seines centralen Angriffspunktes dem Strychnintetanus, in Form und zeitlichem Ablauf der Krämpfe aber mehr der Tetaninwirkung gleicht. Muskelzuckungen fehlten bei diesen Thieren vollständig.

Bei Kaninchen, Hunden und Tauben traten weder die peripheren, noch die centralen Wirkungen des Perchlorats auf. Wohl aber gelang es, bei Katzen nach intravenöser Injection eine gewisse spastische Steifigkeit mit leichter Parese der Muskeln zu beobachten, nach mehreren Stunden centrale und periphere Reizerscheinungen in Form von intensiven Zukungen und Tetanus und Muskelflimmern.

Der Blutdruck wird weder bei Katzen, noch bei Kaninchen merklich beeinflusst.

Das Perchlorat wird theilweise unverändert durch die Nieren ausgeschieden; im Harn kann dasselbe durch einfache Methoden leicht nachgewiesen werden.

Marburg, im December 1896.

IV.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie
der Jagellonischen Universität in Krakau.

Ueber die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere und die Beeinflussung dieses Processes durch die Diurese.

Von

Dr. Carl v. Klecki,
Privatdocent an der Universität Krakau.

Seit den grundlegenden Arbeiten über Diphtherie- und Tetanusinfection, welche zum Ausgangspunkte der modernen Serotherapie geworden sind, sind die weitaus meisten experimentellen Forschungen auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten darauf gerichtet, bei Versuchsthieren eine erworbene Immunität gegen die verschiedenen Infectionserreger zu erzeugen, das Wesen und das Zustandekommen derselben zu erforschen und in den Körpersäften der künstlich immunisirten Thiere specifisch bactericide oder antitoxische Körper zu gewinnen, um mit denselben eine specifische Therapie der betreffenden Krankheiten anzustreben.

Das bis zum heutigen Tage noch nicht völlig aufgeklärte Problem der erworbenen Immunität ist zweifelsohne eine der wichtigsten und interessantesten Fragen der Pathologie der Infectionen, um desto mehr, als an die Lösung dieses Problems auch ein praktisches Interesse geknüpft ist. Es ist aber doch leicht einzusehen, dass durch die genannte in den letzten Zeiten dominirende Richtung eine grosse Anzahl vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie der Infectionen wichtiger Fragen in den Hintergrund gedrängt worden sind — eine Anzahl von Fragen, die noch ziemlich offen stehen, und deren Klärung für das Verständniss der Pathogenese der Infectionsprocesse von grosser Bedeutung erscheint.

Zu solchen noch in mancher Hinsicht offenen Fragen gehört die Ausscheidung von Bacterien aus dem inficirten Organismus. Es gilt als festgestellte Thatsache, dass bei Allgemeininfectionen die pathogenen Keime in den Harn, Koth (Emmerich, Buchner, Tram-

busti und Maffucci, Pernice und Scagliosi), die Galle (Trambusti und Maffucci, Gilbert und Girode, Bernabei, Dupré, Létienne, Pernice und Scagliosi, Sherrington, Chiari, Biedl und Kraus), den Schleim (Passet, Longard, Pernice und Scagliosi, Sherrington), Schweiss (Severi, Tizzoni, Preto, Bernabei, Brunner, v. Eiselsberg, Gärtner, Leloir, Geisler, Sudakow), die Milch (Chamberland und Moussous, Chamberland und Roux, Escherich, Longard, Karlinski, Rademaker, Cohn und Neumann, Pernice und Scagliosi, Ringel), den Speichel, in pleuritische und peritonitische Ergüsse, den Liquor cerebro-spinalis und den Samen (Pernice und Scagliosi) übergeben können. Es knüpfen sich aber an diese Thatsachen eine Menge von Fragen, welche die Zeit und die quantitativen Verhältnisse einer solchen Ausscheidung, die hier in Betracht kommenden Läsionen der ausscheidenden Organe, die den Ausscheidungsprocess eventuell beeinflussenden physiologischen Momente und die Bedeutung dieses Processes für die Infection betreffen, über welche man noch nicht einig ist, oder welche noch gar nicht aufgeklärt sind. Die Frage von der Ausscheidung von Bacterien durch die Niere, welcher bei diesem Processe wohl die Hauptrolle zukommt, wurde vor Kurzem wieder actuell durch die Untersuchungen zweier Wiener Forscher, Biedl und Kraus, welche mit der modernen experimentellen Technik ausgerüstet im Jahre 1895 an diese Frage geschritten sind. Die genannten Forscher sind zu ganz neuen und interessanten Resultaten gelangt, welche in mancher Hinsicht zu den von ihren Vorgängern auf diesem Gebiete erhaltenen Resultaten in einem ziemlich schroffen Gegensatze stehen. Die Versuche von Biedl und Kraus, auf welche ich im Folgenden noch näher eingehen werde, wurden zum Ausgangspunkt vorliegender Untersuchungen.

Bevor ich an die Darstellung der von mir angestellten Experimente und deren Resultate trete, will ich über unsere bisherigen Kenntnisse auf diesem Gebiete in Kürze berichten.

Litteraturübersicht.

Es ist eine klinisch festgestellte Thatsache, dass bei gewissen Allgemeininfectionen die im Blute circulirenden Mikroorganismen im Harne erscheinen. In den letzten Zeiten wurde eine von specifischen Infectionen unabhängig auftretende Bacteriurie beschrieben (Chvostek, Franz, Kraus), welche angeblich mit der fieberhaften Steigerung der Körpertemperatur in einem Zusammenhange steht (Chvostek und Egger). Diese neuen Befunde compliciren zwar die Frage von der Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren, die Bedeutung des Ueberganges speci-

fischer Keime in den Harn bei Infectionskrankheiten verliert aber dadurch nicht an Kraft. Es liegt eine Reihe von Untersuchungen vor, in welchen die specifischen Krankheitserreger im Urin nachgewiesen wurden: So wurden sie gefunden bei acuter Endocarditis, Osteomyelitis, septico-pyämischen Processen (Neumann, Brunner, Enriquez, Tizzoni, Stenico, Nannotti und Baciochi, Preto, Doyen, Jadkewitsch), bei Typhus abdominalis (Bouchard, Konjajeff, Seitz, Hueppe, Gross, Neumann, Karlinski), Rotz (Philippowicz, Sittmann), Anthrax, Febris recurrens (Kannenberg). Ausser bei den genannten wurden in einer Reihe anderer Infectionskrankheiten, wie bei Diphtherie (Löffler), Erysipel (Emmerich, Guarnieri), Pneumonie (Senger, Nauwerck, Faulhaber), Actinomycose, Septicämie der Mäuse, Pyämie und Septicämie der Kaninchen (Koch), Wildseuche (Hueppe), Schweinerothlauf (Lydtin und Schottelius, Pampoukis), Rauschbrand (Rogowitsch), die pathogenen Keime in den Nierencapillaren und in den meistens herdweise erkrankten Partien des Nierengewebes nachgewiesen; es bestehen also auch bei diesen Erkrankungen Bedingungen, welche einen Uebergang der betreffenden Bacterien in den Harn möglich machen.

An die klinisch festgestellte Thatsache, dass die im Blute kreisenden Keime in den Harn übergehen können, ist, wie gesagt, eine Reihe von Fragen geknüpft, welche für die Pathogenese der Infectionen von Wichtigkeit sind. Die Lösung dieser Fragen wurde auf experimentellem Wege angestrebt.

Noch bevor man mit Bacteriengemischen oder Reinculturen zu arbeiten begann, wurde das Schicksal in den Kreislauf eingeführter körniger Farbstoffe studirt (Hoffmann und v. Recklinghausen, Reitz, Hering, Ponfick, Hoffmann und Langerhans, Slavjansky, Kremiansky, Maslowsky, Hoyer, Siebel, Rütimeyer u. A.); es hat sich dabei herausgestellt, dass die Farbstoffkörner in den inneren Organen sowohl in wandernden wie auch in stabilen Gewebselementen deponirt werden. Was speciell die Niere anbetrifft, so wurden die eingespritzten Farbstoffpartikelchen in den Epithelien der Harnkanälchen, in den Gefässen, in Zellen zwischen den Glomerulusschlingen und der Glomeruluskapsel, meistens aber im interstitiellen Gewebe angetroffen. Es wurde auch der eingespritzte Farbstoff in der Harnflüssigkeit nachgewiesen. Hoffmann, Röhrig, Maass und Wiener haben gefunden, dass Fetttröpfchen die Wand der Nierencapillaren bei gesunder Niere durchdringen und im Harn erscheinen können.

Die erste experimentelle Untersuchung über die Ausscheidung von Pilzen durch die Niere wurde von Grawitz vorgenommen. Grawitz führte in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen Sporen von Penicillium glaucum, Aspergillus glaucus, Aspergillus niger, Mucor mucedo, Mucor stolonifer, Oidium lactis, Oidium albicans u. s. w. ein, und untersuchte darauf das Blut und den auf natürliche Weise oder vermittelst Catheterisation entleerten Harn. Auf Grund dieser Untersuchungen gelangte Grawitz zum Schlusse, dass 1. ein Theil der in die Blutbahn eingeführten Sporen in dem Blute zu Grunde geht (wodurch die schon früher von Traube und Gscheidlen erhaltenen Resultate bestätigt wurden), und 2. dass ein anderer Theil der injicirten Sporen durch die Nieren

ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung begann im Laufe der ersten 24 Stunden nach der Injection und dauerte 48 Stunden lang oder noch länger; dabei war der Harn frei von Blutkörperchen, und im Nierengewebe konnten keine Hämorrhagien nachgewiesen werden, so dass Grawitz eine Ruptur der Nierencapillaren für ausgeschlossen hält.

Cohnheim, sich auf die Thatsache stützend, dass auch nicht belebte ungelöste im Blute circulirende Fremdkörper mit dem Harn ausgeschieden werden, spricht die Meinung aus, dass in der Ausscheidung von Mikroorganismen durch die Niere der Organimus eine wichtige Schutzvorrichtung gegen die Infection besitzt. Dabei bemerkt aber Cohnheim, dass die Ausscheidung von pathogenen Keimen durch die Niere auch eine Gefahr mit sich bringt, nämlich eine Infection des ausscheidenden Organes, wie es bei Tuberculose der Fall ist.

Ribbert fand, dass schon 6 Stunden nach intravenöser Injection reichlicher Mengen von Staphylokokken dieselben das Lumen der Gefässschlingen in einzelnen Glomerulis ausfüllen und auch an einzelnen Stellen in den Harnkanälchen anzutreffen sind. Ribbert glaubt, der Organismus sei im Stande, einen grossen Theil der im Blute circulirenden Mikroorganismen vor Allem durch die Nieren, wahrscheinlich auch auf anderen Wegen auszuscheiden, das Nierenparenchym bleibt aber dabei meist nicht unbetheiligt. Die in die Harnkanälchen eingedrungenen Keime können hier wuchern und Entzündungsherde hervorrufen. Bei der Untersuchung der Nieren eines Kaninchens, welches mit einem bei Kaninchen Sepsis erzeugenden Bacillus inficirt war, fand Ribbert auf dem Höhestadium der Erkrankung keine pathologischen Veränderungen in diesem Organ. Die Bacillen wurden meist in den Glomerulusschlingen angetroffen, von da aus gelangten sie in den Kapselraum des Glomerulus und in die gewundenen Harnkanälchen.

Philippowicz fand, dass bei Mäusen und Meerschweinchen, welche mit Milzbrand inficirt wurden, die Bacillen in den Harn übergehen und in demselben schon mikroskopisch nachzuweisen sind. Dasselbe gilt für Rotzbacillen, welche jedoch spärlicher im Harne sich vorfinden, so dass sie in demselben nur durch Cultur oder Impfversuche nachweisbar sind.

Auf Grund zahlreicher systematisch vorgenommener Experimente, in welchen eine ganze Reihe von Schimmelpilzen, Saprophyten und pathogenen Keimen Hunden und Kaninchen in die Vene injicirt wurde und darnach der während des Lebens durch Catheterisation oder Auspressen der Blase oder nach Abtödtung des Versuchsthieres direct aus der Blase gewonnene Harn bacteriologisch untersucht wurde, ist Wyssokowitsch zum Schlusse gelangt, dass zwar schon sehr bald nach der Injection die Zahl der im Blute kreisenden Bacterien rasch abzunehmen beginnt, dass aber diese Abnahme keineswegs durch eine Ausscheidung der Bacterien verursacht wird. Es werden nach Wyssokowitsch die im Blute kreisenden Bacterien weder mit dem Harn, noch mit anderen Se- oder Excreten ausgeschieden, solange keine pathologischen Veränderungen der betreffenden Organe sich eingestellt haben. Gewebsschädigung, besonders Blutergüsse bilden eine nothwendige Bedingung für den Durchtritt von Bacterien durch das ausscheidende Organ. Die aus dem Blute verschwindenden Mikroorganismen werden analog den in die Blutbahn ein-

geführten Farbstoffkörnern in der Leber, der Milz und im Knochenmark abgelagert, wo sie entweder durch die Lebensthätigkeit der sie einschliessenden Zellen zu Grunde gehen oder aber sich dort vermehren und von hier aus wiederum in die Blutbahn gelangend eine meist schwere Allgemeininfection hervorrufen. Es wurde von Wyssokowitsch die Ausscheidung nur pathogener Keime durch die Niere beobachtet, und zwar in einer Zeit, in welcher wahrnehmbare Läsionen des Nierenparenchyms sich schon eingestellt hatten; so wurden Anthraxbacillen in 20 Stunden, Streptokokken in 48 Stunden und der Staphylococcus pyogenes aureus in 6¾ Stunden nach der Infection im Harne nachgewiesen.

In demselben Jahre 1886 veröffentlichten Trambusti und Maffucci ihre mit Anthrax- (an Meerschweinchen) und Typhusbacillen (an Kaninchen) angestellten Versuche, deren Ergebnisse den von Wyssowitsch erhaltenen insofern widersprechen, als die genannten Forscher die betreffenden Bacillen im Harn nachweisen konnten, ohne dass dabei pathologische Veränderungen in der Niere zu entdecken waren.

In den von Schweizer angestellten Versuchen ging ein aus Ozänaeiter gezüchteter „grüner Bacillus“, in 3½ Stunden nach Injection in die Aorta oder in den linken Ventrikel in den Harn über; der Harn wurde aus einer angelegten Urethеrfistel gewonnen. In den Nieren waren keine Veränderungen nachzuweisen. Nach einseitiger Nephrectomie ging der genannte Bacillus durch die andere stärker wie in der Norm arbeitende Niere schon in 2½ Stunden nach der Infection in den Harn über. Auf Grund seiner Experimente schliesst Schweizer die Möglichkeit nicht aus, dass die normale Niere für Bacterien durchgängig sei; er glaubt aber, dass bei einem solchen Durchgang von Bacterien die Niere meist verändert ist, es sei nur die Läsion nicht nachweisbar. Die Ausscheidung der Bacterien erfolgt durch die Glomeruli. Nach Schweizer soll eine Steigerung des Blutdruckes die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere beeinflussen, und die Diurese könne diesen Process befördern.

Boccardi bestätigt für den Milzbrandbacillus die Angabe von Wyssokowitsch; nach seinen Untersuchungen geht der Milzbrandbacillus nur bei pathologischen Veränderungen, speciell Blutungen in der Niere in den Harn über.

Pernice und Scagliosi haben Versuche angestellt, in welchen sie die Ausscheidung unter die Haut oder in die Blutbahn injicirter Bacterien mit dem Harn, dem Koth, der Galle, der Milch und anderen Se- und Excreten studirt haben. Auf Grund dieser Versuche, welche mit dem Staphylococcus pyogenes aureus, Mikrococcus prodigiosus, Bac. anthracis, Bacillus pyocyaneus und Bacillus subtilis an Hunden, Meerschweinchen und weissen Mäusen angestellt wurden, gelangen Pernice und Scagliosi zum Schlusse, dass die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere in 4—6 Stunden nach der Infection beginnt und bis zum Tode des Versuchsthieres dauert, wenn dasselbe mit pathogenen Keimen inficirt wurde. Nach Injection von nicht pathogenen Bacterien verzögert sich die Ausscheidung derselben bis 24—48 Stunden. Die ausgeschiedenen pathogenen Bacterien behalten ihre Virulenz, die Farbstoffbildenden die Fähigkeit Farbstoff zu produciren. „Die Nieren der sowohl mit pathogenen als auch mit nicht pathogenen Mikroorganismen inficirter Thiere,

bei welchen die Anwesenheit der eingeführten Bacterien im Harn nachgewiesen wurde, sind immer verändert. Diese Veränderungen treten vor dem Uebergange der Mikroben in den Harn ein; sie bestehen aus örtlichen starken Kreislaufsstörungen des Blutes und degenerativen Zuständen der Nierenepithelien. Unserer Meinung nach bereiten diese Veränderungen den Weg für den unbehinderten Ausgang der Bacillen vor. Die Entzündung erreicht bereits den Grad einer hämorrhagischen Glomerulonephritis — der Staphylococcus pyogenes aureus dagegen verursacht eine metastatische Nephritis."

Cavazzani fand den Harn von Ratten, welche mit dem Bacillus pyocyaneus inficirt wurden, 2½ Stunden nach der Infection noch bacterienfrei. Bei solchen Thieren dagegen, bei welchen durch Einspritzung von Kantharidentinctur oder Pyrogallussäure eine Schädigung des Nierenparenchyms erzeugt wurde, erschienen die eingespritzten Bacterien im Harn schon in 1¼—2 Stunden nach der Infection. Nach Unterbindung einer Nierenarterie oder eines Astes derselben und Infection mit dem Milzbrandbacillus fand Cavazzani in den anämischen Partien der Niere wenige oder keine Bacillen, dagegen in den durchströmten Theilen waren sie in grossen Mengen vorhanden.

Aus diesen Versuchen schliesst Cavazzani, dass eine Schädigung des Nierenparenchyms eine Vorbedingung für die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere bildet.

Sherrington fürte unter die Haut oder in die Blutbahn seiner Versuchsthiere den Milzbrandbacillus, Bac. murisepticus, B. pyocyaneus, den Pneumococcus, B. mallei, den Bacillus der Kaninchendiphtherie Ribbert's, B. tuberculosis, Vibrio cholerae asiaticae, den Finkler-Prior'schen Bacillus und den Staphylococcus pyogenes aureus ein und untersuchte darauf bacteriologisch die verschiedenen Se- und Excrete. Der Harn wurde nach Abtödtung des Versuchsthieres aus der Blase gewonnen. Sherrington bemerkt, dass zuweilen die injicirten Bacterien im Blute enthalten sind, im Harne aber sind sie nicht nachzuweisen. Er gelangt auf Grund seiner Versuche zum Schlusse, dass die fünf erstgenannten Bacterien in den Harn übergehen, dieser Uebergang beginnt aber erst in einem vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere ist seiner Ansicht nach ein passiver Act, welcher durch die Einwirkung der Toxine auf das Nierengewebe bedingt wird.

Sittmann hat Culturen von Staphylococcus pyogenes aureus Meerschweinchen in die Ohrvene injicirt und darauf den vermittelst Punction der Blase gewonnenen Harn bacteriologisch untersucht. Er fand, dass die Zeit der Ausscheidung von Bacterien durch die Niere mit der Virulenz der eingeführten Mikroorganismen in einem gewissen Zusammenhange steht. Waren die eingespritzten Kokken stark virulent, so erschienen sie im Harne von der 5. Stunde an, und die Ausscheidung der Bacterien dauerte bis zum Tode des Versuchsthieres. Bei schwacher Virulenz der genannten Kokken erschienen sie im Harne von der 8. Stunde nach der Infection an, und die Ausscheidung war meist in etwa 46 Stunden nach der Infection beendet; sie kann aber auch noch kürzer, etwa 14 Stunden dauern. In vielen Versuchen, in welchen der Uebergang von Bacterien in den Harn festgestellt wurde, konnten keine pathologischen Veränderungen in der

Niere nachgewiesen werden. Sittmann zieht daraus den Schluss, dass Bacterien die Niere passiren können, ohne schwere Läsionen dieses Organes herbeizuführen; er vermuthet, dass durch Anregung der Diurese die Ausscheidung mit dem Harn der im Blute circulirenden Bacterien beschleunigt werden kann.

Wenn wir die auf den oben angeführten Versuchsergebnissen gestützten Schlüsse der Forscher über die uns interessirenden Fragen zusammenstellen und dabei die theils auf die erwähnten Versuche, theils auf eigene anatomisch-pathologische oder klinische Beobachtungen sich stützenden Ansichten anderer Forscher berücksichtigen, so finden wir keine Einigung der Ansichten. Die Mehrzahl der Forscher glaubt, dass die im Blute kreisenden Mikroorganismen nur bei bestehenden Läsionen des Nierengewebes mit dem Harn ausgeschieden werden. In diesem Sinne sprechen sich aus: Wyssokowitsch, Flügge, Schweizer, Boccardi, Konjajeff, Birch-Hirschfeld, Berlioz, Charrin, Faulhaber, Pernice und Scagliosi, Meyer, Sherrington, Kruse; Hintze und Lubarsch drücken denselben Gedanken mit einer gewissen Reserve aus, indem sie das Bestehen geringer morphologisch oft nicht nachweisbarer durch die Einwirkung der Toxine verursachter Läsionen voraussetzen. Dagegen glauben Grawitz, Trambusti und Maffucci, Longard, Neumann, Orth, Baumgarten, Nannotti und Baciochi, Sittmann, dass die im Blute kreisenden Bacterien auch durch die normale Niere in den Harn übergehen können.

Die einen Forscher, wie Cohnheim, Nannotti und Baciochi, Tizzoni, Preto, Queirolo, Baumgarten, Orth, Pernice und Pollacci, Leloir, Brunner, Schweizer, Gärtner, Geisler betrachten die Ausscheidung von Bacterien als ein wichtiges Hülfsmittel zur Bekämpfung der Infection; Andere dagegen, wie Konjajeff, Neumann, Hintze und Lubarsch, Kruse schreiben der Ausscheidung von Bacterien aus dem injicirten Organismus diese Bedeutung nicht zu.

Nach Neumann scheint die Ausscheidung der Bacterien durch die Niere in einem gewissen Zusammenhange mit einer Anhäufung derselben in dem genannten Organe zu stehen.

Nach Pernice und Scagliosi und Sittmann ist der Beginn und die Dauer der Ausscheidung von Bacterien durch die Niere von der Virulenz der Bacterien abhängig.

Schweizer glaubt, dass die Steigerung des Blutdruckes in den Nierengefässen den Ausscheidungsprocess befördere; dabei spricht er, ähnlich wie Preto und Sittmann, die Vermuthung aus, dass die Anregung der Diurese in demselben Sinne wirke.

Schliesslich, was den Beginn der Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren anbetrifft, so werden verschiedene Angaben gemacht: nach den einen Autoren beginnen die Bacterien in circa $2^1/_2$ Stunden nach der Infection, nach der Anderen in 4—8 Stunden und noch später im Harne zu erscheinen.

So waren unsere Kenntnisse über die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere, als am Anfang des Jahres 1896 die Arbeit von Biedl und Kraus erschien. Da, wie gesagt, diese Arbeit zum Ausgangspunkt

vorliegender Untersuchungen wurde, will ich auf dieselbe an dieser Stelle etwas näher eingehen.

Biedl und Kraus haben 4 Reihen von Versuchen angestellt. In der ersten Versuchsreihe wurde an curarisirten oder mit Chloroform narkotisirten Hunden experimentirt, welche mit 5—8 ccm einer 2—6tägigen Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus (in einem Versuche auch mit Bacterium coli commune) intravenös inficirt wurden. Der auf die eingespritzten Bacterien zu untersuchende Harn wurde continuirlich während der Dauer des ganzen Experiments (1¾—3½ Stunden nach der Infection) meistens alle 5 Minuten aus den Uretheren entnommen, vermittelst sterilisirter mit Glasansatz versehener Metallcanülen, welche in die Uretheren eingeführt waren. Der abtropfende Harn wurde theils mit der Platinöse, theils direct in der Menge von 8—15 Tropfen in Agarröhrchen gebracht. In den meisten dieser Versuche wurde die Harnsecretion durch intravenöse Infusion von 60—400 ccm einer 5—10proc. Traubenzuckerlösung angeregt. Die Infusion wurde in 5 Versuchen noch vor der Infection ausgeführt, in den übrigen wurde sie während des Versuches nach erfolgter Infection gemacht, mit Ausnahme eines Versuches, wo überhaupt keine Traubenzuckerlösung infundirt wurde. In dieser Versuchsreihe sind die in die Blutbahn eingeführten Bacterien in 12—75 Minuten nach der Infection im Harne erschienen. Die Verfasser beziehen die schleunige Ausscheidung der Bacterien in einigen dieser Versuche auf die diuretische Wirkung der Traubenzuckerlösung. Dieser Ansicht scheint aber die Thatsache zu widersprechen, dass in zwei ihrer Versuche (Nr. 7 und Nr. 9) die eingeführten Keime in einer relativ kurzen Zeit noch der Infection im Harn erschienen sind (26 und 36 Minuten), ohne dass eine Traubenzuckerinfusion vorangegangen war, und dass in drei ihrer Versuche (Nr. 4, 6, 7) trotz der Infusion durch die eine Niere überhaupt keine Bacterien ausgeschieden wurden.

Eine zweite Versuchsreihe wurde an Kaninchen angestellt; der Harn wurde in diesen Experimenten mit dem Catheter entnommen, so wie es die meisten früheren Forscher gemacht haben. Was den Beginn der Bacterienausscheidung anbetrifft, waren die Ergebnisse dieser Versuche denjenigen der früheren Forscher analog. Noch 3 Stunden nach der Infection war der Harn bacterienfrei. Die Bacterien erschienen im Harn während 4—30 Stunden nach der Infection. Nach dem ersten Auftreten von Mikroorganismen im Harn haben die Verfasser eine Sistirung der Ausscheidung derselben für kürzere oder längere Zeit beobachtet; später begann der Ausscheidungsprocess von Neuem. In einzelnen Versuchen schien es den Verfassern, als ob die unvollkommen sistirte Elimination der Mikroorganismen durch eine Infusion von Traubenzuckerlösung wieder begonnen hätte, doch ein constantes Verhalten liess sich diesbezüglich nicht constatiren.

In einer dritten, ebenfalls an Kaninchen angestellten Versuchsreihe wurden die Thiere mit 2—3 ccm einer Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus inficirt und der Harn aus den Uretheren zur bacteriologischen Untersuchung entnommen. Die injicirten Kokken waren in diesen Versuchen in 5—15 Minuten nach der Infection im Harne erschienen. In einem Versuche, in welchem keine Traubenzuckerlösung infundirt wurde,

sind die injicirten Keime schon in 5 Minuten nach der Infection im Harne erschienen.

Die Differenz zwischen den Ergebnissen der zweiten und der dritten Versuchsreihe beziehen die Verfasser auf die Differenz der Untersuchungsmethoden.

In einer vierten Versuchsreihe wurde bei Kaninchen die Blase continuirlich catheterisirt. Die injicirten Staphylokokken erschienen im Harn in 5—59 Minuten nach der Infection. In einem dieser Experimente, in welchem keine Traubenzuckerlösung infundirt wurde, sind sie in 22 Minuten nach der Infection (mit 2—3 ccm einer Bouilloncultur) im Harne erschienen.

Aus allen diesen Versuchsreihen ziehen Biedl und Kraus folgende Schlüsse:

1. Die Mikroorganismen (Staphylococcus pyogenes aureus, Bacterium coli commune, Anthrax) werden nach ihrer Injection in die Blutbahn im normalen blut- und eiweissfreien Harne ausgeschieden.
2. Die Ausscheidung beginnt schon nach wenigen Minuten.
3. Die Ausscheidung ist nicht continuirlich, sondern erfolgt schubweise und ist quantitativ ungleich.
4. Beide Nieren eliminiren die Mikroorganismen weder gleichzeitig, noch quantitativ gleichmässig.
5. Durch Anregung der Harnsecretion kann die Ausscheidung der Mikroorganismen begünstigt werden.

Biedl und Kraus können es nicht erklären, warum die Niere die im Blute vorhandenen Mikroorganismen nicht continuirlich, sondern schubweise ausscheidet; sie bringen dies in einen Zusammenhang mit den Circulations- und Secretionsverhältnissen in der Niere. Sie glauben, dass nach einer Infusion von Traubenzuckerlösung die Ausscheidung der Bacterien durch die Niere nicht nur früher beginnt, aber auch reichlicher ist; sie beziehen dies auf die durch die genannte Infusion bedingte Gefässerweiterung und Hyperämie der Niere. Die Verdünnung der Gefässwand soll den Durchtritt der Bacterien durch dieselbe erleichtern. Biedl und Kraus formuliren ihre diesbezüglichen Schlüsse folgendermaassen:

1. Die Mikroorganismen können durch normale Gefässe durchtreten.
2. Der Durchtritt wird begünstigt durch eine active Hyperämie.

Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, dass in den letzten Zeiten Rénon nach Injection in die Blutbahn von Kaninchen von Sporen des Aspergillus fumigatus im Harne seiner Versuchsthiere Aspergillusmycelien fand; dabei fand er in den Nieren schwere pathologische Veränderungen.

Experimentelle Untersuchungen.

In den vorliegenden Untersuchungen habe ich mir die Aufgabe gestellt, die zeitlichen Verhältnisse der Ausscheidung der im Blute circulirenden Bacterien und diejenigen physiologischen Momente, welche diesen Process beeinflussen könnten, zu studiren. Dabei wurde



das Verhalten der nicht ausgeschiedenen Bacterien im Organismus berücksichtigt, um ein Urtheil über die Bedeutung des studirten Ausscheidungsprocesses als Hülfsmittel zur Bekämpfung der Infection zu gewinnen.

In Anbetracht der von Biedl und Kraus erhaltenen Resultate, welche den Versuchsergebnissen ihrer Vorgänger auf diesem Gebiete widersprechen, war es zunächst wünschenswerth, die Versuchsresultate der genannten Forscher einer Nachprüfung zu unterziehen. Biedl und Kraus heben mit Recht hervor, dass der Widerspruch zwischen ihren Ergebnissen und denjenigen ihrer Vorgänger auf die Untersuchungsmethoden zu beziehen ist. Indem die früheren Forscher den Harn meistens durch Auspressen oder Punction der Blase nach Abtödtung des Thieres gewannen, haben die Letzteren den Harn gesondert aus jeder Niere continuirlich während der Dauer des ganzen Versuches zur bacteriologischen Untersuchung entnommen.

Bei der Nachprüfung der von Biedl und Kraus erhaltenen Resultate habe ich jedoch einige Abänderungen in der Versuchsanordnung eingeführt, weil ich dadurch die Versuchsbedingungen den natürlichen Verhältnissen näher zu stellen glaubte.

Die Wiener Forscher haben meist an curarisirten Thieren experimentirt; in einigen Versuchen haben sie sich auch der Chloroformnarkose bedient. Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Curare die Harnabsonderung stark beeinträchtigt; deswegen war es auch in den meisten Versuchen nothwendig, die Nierenthätigkeit durch Infusion von Traubenzucker anzuregen. Damit sind aber schon Momente gegeben, welche die Versuchsbedingungen von den physiologischen Verhältnissen ziemlich weit entfernen. Ich habe nur in einem Theile meiner Versuche Traubenzucker und andere Diuretica gebraucht, theils um die Ergebnisse von Biedl und Kraus nachzuprüfen, theils um die Wirkung dieser Diuretica auf die Ausscheidung der Bacterien durch die Niere zu studiren.

Was die Chloroformnarhose anbetrifft, so eignet sich dieselbe meiner Ansicht nach bei derartigen Untersuchungen wenigstens für Hunde, auf welchen ich ausschliesslich experimentirt habe, ebensowenig wie das Curare. Bei Versuchen von längerer Dauer gelingt es nicht immer, die Hunde während des ganzen Versuches in tiefer Narkose zu erhalten; die Thiere werden von Zeit zu Zeit wach, es stellen sich Würgbewegungen und Erbrechen ein; andererseits treten häufig bei einer lange dauernden Narkose bei der bekannten Empfindlichkeit der Hunde für das Chloroform schwere Collapszustände ein. Stellt sich Erbrechen ein, so tritt auch meistens eine Verlang-



samung oder sogar eine Pause in der Harnabsonderung ein; sind die Würgbewegungen stark, so erscheinen manchmal bald darauf Blutspuren im Harn. Es kommt noch dazu, dass bei der unten zu beschreibenden Versuchsanordnung, wie sie bei meinen Experimenten getroffen war, die in die Uretheren eingeführten Canülen in einer bestimmten Lage fixirt wurden, also die Gefahr nahe lag, dass bei starken Würgbewegungen die Uretheren von den Canülen abgerissen werden können.

Aus den genannten Gründen habe ich gewöhnlich meine Versuchsthiere weder curarisirt, noch chloroformirt. Ein bewährtes Beruhigungsmittel für Versuchsthiere besitzen wir bekanntlich in der Tracheotomie. Besonders bei solchen Versuchen von längerer Dauer, bei welchen die Thiere nach Ausführung der nöthigen Operation nicht malträtirt, sogar nicht angerührt zu werden brauchen, wie es in vorliegenden Untersuchungen der Fall war, verhalten sich die tracheotomirten Hunde meistens nicht weniger ruhig, als wenn sie narkotisirt wären. Diese Ruhe ist dabei keine nur äusserliche; die während der Dauer ganzer Versuche entnommenen Cardiogramme beweisen, dass in einer grossen Anzahl der Versuche stärkere Erregungen des Versuchsthieres sich nicht eingestellt haben. Man stösst zwar manchmal auf Hunde, für welche die Tracheotomie als Beruhigungsmittel nicht genügt, wenn man aber eine grössere Reihe von Versuchen angestellt hat, so wie ich es gethan habe, so wird man wohl über eine genügend grosse Anzahl von Thieren verfügen, bei welchen die ohne Narkose nur nach vorangegangener Tracheotomie ausgeführten Experimente ausschlaggebend sind.

Ich habe nur in wenigen meiner Experimente die Versuchsthiere narkotisirt, und zwar waren es solche Versuche, bei welchen die Thiere eine schwere Operation, wie die Durchtrennung der die eine Niere innervirenden Nerven, Freilegung und Durchschneidung des Splanchnicus, Freilegung und Reizung der Medulla zu überstehen hatten. Die Narkose wurde durch Chloralhydrat erzeugt. Bei der Mehrzahl meiner Versuche habe ich an nicht narkotisirten tracheotomisirten Thieren experimentirt; in einem grossen Theile dieser Versuche wurde die Carotis mit dem Kymographion verbunden und auf diese Weise die Herzthätigkeit controlirt.

Um die Harnabsonderung während des Versuches auf natürlichem Wege anzuregen, wurden die Hunde einige Stunden vor Beginn des Versuches mit gesalzenen Fleisch und Milch gefüttert.

Biedl und Kraus haben die meisten ihrer Versuche mit dem Staphylococcus pyogenes aureus angestellt; sie berichten auch über

einige Versuche mit dem Milzbrandbacillus und dem Bacterium coli commune, deren Ergebnisse denjenigen der mit Staphylokokken angestellten analog waren.

Es geht aus den Untersuchungen aller auf diesem Gebiete arbeitender Forscher hervor, dass die Grösse und Gestalt der im Blute kreisenden Bacterien für die Ausscheidung derselben durch die Niere belanglos ist. Indem die meisten Versuche meiner Vorgänger mit einem Coccus ausgeführt worden sind, habe ich zu meinen Experimenten ein Stäbchen gewählt, namentlich den Bacillus pyocyaneus, und zwar aus dem Grunde, weil er verhältnissmässig rasch wächst und in Agarculturen schon ziemlich früh mit grosser Sicherheit zu erkennen ist. In einigen Versuchen habe ich auch mit dem Staphylococcus pyogenes aureus experimentirt.

Der Hauptunterschied zwischen vorliegenden Untersuchungen und denjenigen meiner Vorgänger liegt aber in der Quantität der in die Blutbahn eingeführten Keime. Biedl und Kraus haben ihren Hunden 5—8 ccm einer 2—6tägigen Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus, also 5—8 ccm einer meist schon recht trüben, mit anderen Worten eine sehr grosse Anzahl von Kokken enthaltender Flüssigkeit in die Vene eingeführt. In einigen Versuchen habe auch ich eine relativ sehr grosse Menge von Bacillen in die Blutbahn eingeführt, in den weitaus meisten Versuchen habe ich jedoch mit bedeutend geringeren Culturmengen experimentirt, und zwar aus folgenden Gründen.

Bei auf natürlichem Wege erfolgender Allgemeininfection des Organismus kommt es nur verhältnissmässig selten vor, dass die pathogenen Keime auf einmal in einer grossen Menge in die Blutbahn gelangen. Dies kann nur geschehen, wenn plötzlich ein sehr grosser Infectionsherd entsteht, aus welchem die Bacterien massenhaft resorbirt werden können (z. B. in der Bauchhöhle nach Darmperforation), oder wenn ein im Körper bestehender grosser Infectionsherd sich plötzlich in die Blutbahn eröffnet. Dagegen ist es viel häufiger, dass bei Bestehen eines Infectionsherdes oder mehrerer solcher im Körper die darin enthaltenen Keime nur allmählich resorbirt werden und auf diese Weise wenigstens auf einmal in nur verhältnissmässig geringen Mengen in die Blutbahn gelangen. Dafür spricht auch die Thatsache, dass bei auf natürlichem Wege entstandenen Allgemeininfectionen, abgesehen von den Endstadien der Erkrankung, wo der ganze Organismus mit den in allen Geweben sich vermehrenden Keimen gewissermaassen durchseucht ist, der Befund von Bacterien im Blute während des Lebens ein relativ schwieriger ist. Die starke

Verdünnung der im Blute kreisenden Keime, mit anderen Worten, die relativ geringe Menge derselben ist daran Schuld. Es ist aber für die Beurtheilung der Bedeutung des Ausscheidungsprocesses bei Blutinfection von der grössten Wichtigkeit, den genannten Process eben in diesem Stadium der Erkrankung zu kennen, welches in den natürlichen Verhältnissen meistens durchgemacht wird, nämlich in dem Stadium, in welchem die Bacterien in einer noch verhältnissmässig geringen Menge im Blute kreisen, da an eine segensreiche Beeinflussung des Infectionsprocesses durch die Ausscheidung von Bacterien nur in diesem Stadium überhaupt zu denken ist.

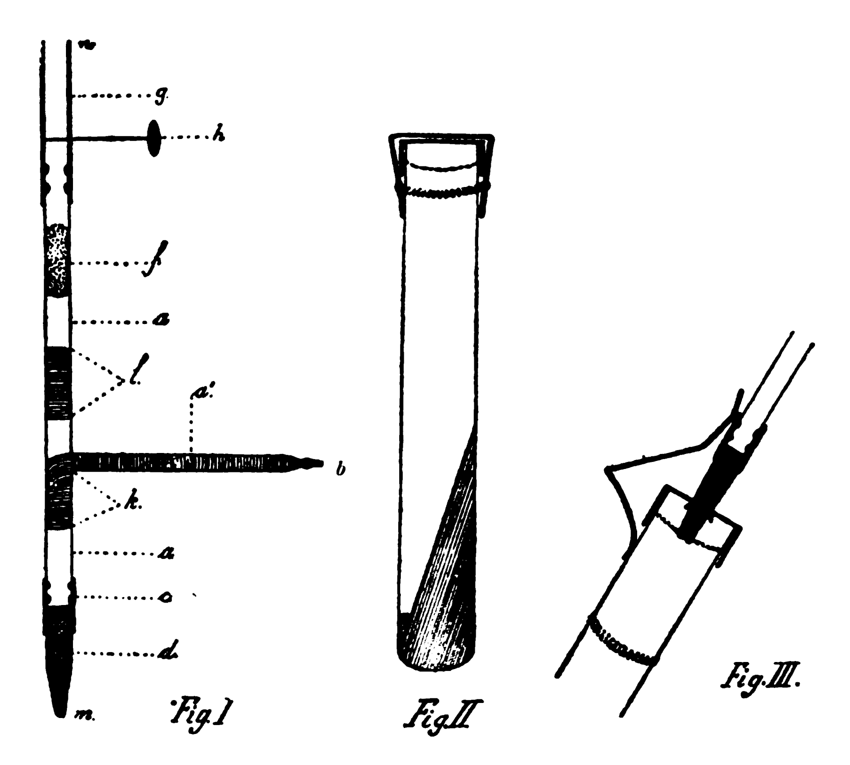
Um also in meinen Versuchen dies wichtige Moment nachzuahmen, in welchem die Bacterien zwar im Blute kreisen, ihre Anzahl aber eine relativ noch geringe ist, habe ich in der Mehrzahl meiner Experimente bedeutend geringere Bacterienmengen in die Blutbahn eingeführt, als es Biedl und Kraus gethan haben. Dabei habe ich mich nicht der Bouillonculturen, sondern der Agarculturen bedient, welche für die Dosirung der einzuführenden Keime sich ebensogut wie die Bouillonculturen eignen (der von der Agaroberfläche abgeschabte Bacterienbelag wurde mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechend verdünnt), zugleich aber besonders bei starker Verdünnung noch den Vortheil bieten, dass mit den Bacterien viel weniger ihrer Producte eingeführt wird, als dies bei der Injection von Bouillonculturen geschieht. Es wurde von der Bacterienaufschwemmung gewöhnlich 5—10 ccm in die V. jugularis injicirt.

Die auf die gewöhnliche Weise, also mit der Platinöse ausgeführte aseptische Entnahme des aus den in die Uretheren eingeführten Canülen abtropfenden Harnes ist insofern unsicher, als besonders bei längerer Dauer der Experimente und Verimpfen grösserer Harnmengen häufig Verunreinigungen vorkommen. Wenn man mit einem bestimmten, durch sein charakteristisches Wachsthum leicht zu erkennenden Mikroorganismus arbeitet, so könnte man glauben, dass die eventuellen Verunreinigungen hier nicht stören; sind aber diese Mikroorganismen in einer relativ geringen Menge in die Blutbahn eingeführt worden, wie dies in meinen Versuchen der Fall war, so dass auch mit dem Harn nur verhältnissmässig wenig Bacterien ausgeschieden werden, so gewinnen die Verunreinigungen des verimpften Harnes eine grosse Bedeutung, indem die verunreinigenden Mikroorganismen die zu untersuchenden Keime überwuchern, ja ganz verdecken können, wodurch das Versuchsergebniss in negativem Sinne beeinflusst werden kann. Aus diesem Grunde war ich bestrebt, den Harn aus den Uretheren

auf eine Weise aufzufangen, bei welcher eine jede Verunreinigung desselben ganz ausgeschlossen wäre; dabei sollten in gewissen Grenzen beliebig grosse Harnmengen auf den Nährboden aseptisch übertragen werden.

Zu diesem Zwecke habe ich ganz einfache, in einem jeden Laboratorium leicht herzustellende Canülen construirt, welche sowohl bei entsprechenden Vorversuchen, als auch bei vorliegenden Untersuchungen sich als vollkommen zweckmässig erwiesen haben. Ich habe diese Canülen bei allen meinen Versuchen benutzt.

Die Canüle besteht aus einem T-förmigen Glasrohre, dessen Schenkel *a'* mit seiner Spitze *b* in das Lumen des Harnleiters eingeführt wird (Fig. I). Der Schenkel *a'* bleibt dabei in annähernd horizontaler Lage,



der Schenkel *a* wird aber senkrecht oder schräg gestellt, so dass die Spite *n* höher zu liegen kommt als die Spitze *m*. In dieser Lage wird die Canüle nach Einführung in den Urether durch einen Halter fixirt. Der obere Theil des Schenkels *a* ist durch einen Wattebausch *f* geschlossen. Ueber demselben ist auf die Glasröhre ein Stück Gummischlauch *g* angebracht, welcher mit einer Klemme *h* versehen ist. Der untere Theil

des Schenkels *a* trägt einen vermittelst eines Kautschukröhrchens mit dem Glasrohr verbundenen, unten conisch zugespitzten und mit scharfen Rändern versehenen röhrenförmigen Metallansatz *d*. Vor dem Gebrauche werden zwei solche Canülen, in Papier sorgfältig eingewickelt, in toto in strömendem Dampfe sterilisirt.

Die Einführung der Canülen geschah nach Eröffnung der Harnleiter mit einem glühenden Platindraht; die Uretheren wurden durch 2 Seitenschnitte gesondert freigelegt, wodurch das Herausfallen der Gedärme vermieden wird.

Die zur Verimpfung des Harnes bestimmten Agarröhrchen waren bei meinen Versuchen nicht wie gewöhnlich mit einem Wattepfropf verschlossen, sondern sie waren mit einer doppelten Papierlage bedeckt, deren innere mit einem Bindfaden, die äussere mit einem leicht abschiebbaren Kautschukring befestigt waren (Fig. II). Nach Einführung der Spitze *b* der Canüle in den Harnleiter sammelt sich der Harn zunächst im Schenkel *a'* an, darauf beginnt er sich nach unten in den Schenkel *a* zu schieben. Wenn im Schenkel *a* eine Harnsäule *k* (Fig. I) von beliebiger Grösse sich angesammelt hat, aspirirt man dieselbe durch die Oeffnung *n* nach oben, etwa in die Lage *l*, worauf man die oben angebrachte Kautschukröhre *g* abklemmt und dadurch die Harnsäule in der gewünschten Lage fixirt. Dann sterilisirt man nochmals direct in der Gasflamme den Metallansatz *d*, und wenn derselbe nach einem Augenblicke schon abgekühlt ist, hebt man in der in Fig. III angedeuteten Weise den äusseren Papierdeckel von einem Agarröhrchen ab, sticht die Spitze *m* des Metallansatzes *d* durch den inneren Papierdeckel in das Lumen des Agarröhrchens ein, lockert die Klemme *h* und bläst die Harnsäule direct auf den Nährboden aus. Darauf wird der Metallansatz aus dem Agarröhrchen herausgezogen, der durchlöcherte innere Papierdeckel mit dem äusseren bedeckt und letzterer mit dem Kautschukring wieder befestigt.

Diese ganze Manipulation dauert bei einiger Uebung sehr kurz, etwa 20—30 Secunden. Diese gewissermaassen u n m i t t e l b a r e Verimpfung des Harnes, welcher mit einer nicht sterilen Umgebung überhaupt nicht in Berührung kommt, bietet den Vorzug, dass 1. jegliche Verunreinigung sicher vermieden wird, 2. dass man mit abmessbaren, sich immer gleich bleibenden Harnquantitäten operiren kann, und 3. dass in Versuchen, in welchen es darauf ankommt, durch entsprechendes Aspiriren und Ausblasen man den während einer bestimmten längeren Zeit abgesonderten Harn gänzlich verimpfen kann, ohne dabei einen Tropfen desselben zu verlieren. Bei den meisten dieser Untersuchungen wurde ca. 0,5 ccm Harn in ein jedes Agarröhrchen gebracht.

Mit geringen Ausnahmen wurde bei vorliegenden Untersuchungen entweder während des Versuches oder sofort nach Abtödtung des Versuchsthieres das Blut zur bacteriologischen Prüfung entnommen. Während des Lebens wurde es aus der freigelegten V. jugularis, nach dem Tode direct aus dem Herzen gewonnen; in einer grossen Anzahl

der Versuche wurde auch Blut aus den Nierenvenen entnommen. Das Blut wurde auf Agar verimpft, in einigen Versuchen wurden auch Zählungen der im Blute enthaltenen Keime vermittelst Gelatineplatten vorgenommen. In einem grossen Theile der Versuche wurde das Blut auf Bacterien auch mikroskopisch untersucht.

Es ist keine leichte Aufgabe, nach Einführung einer relativ geringen Menge von Bacterien in die Blutbahn, eine gewisse Zeit darauf, wenn es nur 1 Stunde ist, dieselben in dem Blute mikroskopisch nachzuweisen, besonders wenn es sich um einen Mikroorganismus handelt. welcher, wie der B. pyocyaneus, sich verhältnissmässig leicht entfärbt, In diesem Theile meiner Untersuchungen hat mir die von Vincent angegebene Methode ausgezeichnete Dienste geleistet.[1]) Bei Anwendung dieser Methode werden die rothen Blutkörperchen fast vollständig entfärbt, und die Bacterien tingiren sich dabei sehr stark, so dass sie sehr leicht ins Gesicht fallen. Diese Methode hat aber den Nachtheil, dass die weissen Blutkörperchen nicht genügend scharf hervortreten. Da es bei den betreffenden Untersuchungen darauf ankam, die Leukocyten auf ihren eventuellen Bacteriengehalt zu besichtigen, habe ich die Vincent'sche Methode zu diesem Zwecke insofern modificirt, als ich vor der Behandlung der Blutpräparate mit dem erwähnten Gemisch dieselbe in 120° C. fixirte und nur eine kurze Zeit mit den genannten Farbstofflösungen färbte. Dadurch werden die Präparate insofern weniger deutlich, als die rothen Blutkörperchen eine leichte violette Färbung annehmen; die fast schwarz gefärbten Bacillen fallen aber auch in solchen Präparaten genügend scharf ins Gesicht, und dabei hat man den Vorzug, dass auch die Structur und der Inhalt der weissen Blutkörperchen sehr deutlich hervortritt.

In den meisten meiner Versuche habe ich nach Abtödtung des Versuchsthieres die Bauchhöhle mit Bewahrung der nöthigen Cautelen eröffnet und nach Cauterisation der Oberfläche der Milz, der Leber und der Niere mit einem ausgeglühten Platinmesserchen kleine Parenchymstückchen aus diesen Organen herausgeschnitten und auf schräg erstarrten Agar gebracht. Zweimal wurden auch kleine Gewebspartikel aus der Lunge entnommen. In einem Theile dieser Versuche wurden auch grössere Stücke aus den genannten Organen herausgeschnitten,

1) Behandlung der nicht fixirten, nur bei gelinder Wärme getrockneten Blutpräparate mit einem Gemisch von 5 Proc. Phenol 6 Theile, gesättigter Kochsalzlösung 30 Theile, und Glycerin 30 Theile, während ½—2 Minuten; darauf Abspülen mit destillirtem Wasser und Färbung mit Carbolmethylenblau und 1—2proc. wässeriger Methylviolettlösung.



in Sublimat fixirt und auf Bacterien mikroskopisch untersucht. Der mikroskopische Nachweis von Bacterien war hier ebenso schwierig, und zwar aus denselben Gründen, wie bei der Blutuntersuchung. Bei Herstellung der mikroskopischen Präparate bediente ich mich der Nicolle'schen Methylenblau-Tannin-Methode und der Thioninfärbung.

In einer Reihe meiner Versuche habe ich verschiedene Diuretica, wie 10 Proc. Traubenzuckerlösung, Coffeïnum natro-benzoicum, Theobrominum natro-benzoicum und physiologische Kochsalzlösung intravenös applicirt. Das Nähere über diese Versuche findet man in den Versuchsprotokollen, resp. Ergebnissen; dasselbe gilt für gewisse, den Kreislauf in der Niere und die Diurese beeinflussende Operationen, wie Splanchnicusdurchschneidung, Entnervung einer Niere etc.

In den vorliegenden Untersuchungen stütze ich mich auf die Ergebnisse von 29 Experimenten. Mit Rücksicht auf den Umfang dieser Arbeit und den mir seitens der Redaction dieses Archivs zur Verfügung gestellten Raum beschränke ich mich auf eine ausführliche Angabe von tabellarisch zusammengestellten Protokollen nur weniger dieser Versuche; aus diesen Protokollen ist der Typus sämmtlicher Versuche ersichtlich. Was die übrigen Experimente anbetrifft, so gebe ich nur die wichtigsten Daten und die Hauptresultate derselben in Kürze an.

Die meisten Versuche waren so eingerichtet, dass ein und dasselbe Experiment in mehreren Hinsichten belehrend war. Aus diesem Grunde theile ich dieselben nicht in Gruppen, sondern führe zunächst die Protokolle, resp. Ergebnisse sämmtlicher Versuche an und lasse darauf eine gemeinsame Besprechung der Versuchsergebnisse sammt Schlüssen folgen.

Anmerkung: 1. Es wurde bei der bacteriologischen Untersuchung nur solcher Harn berücksichtigt, welcher von Blutspuren ganz frei war. In wenigen vorliegender Versuche findet man einen Bericht nur über die eine Niere. In diesen Versuchen war der Harn der anderen Niere nicht einwandsfrei; die Secretion derjenigen Niere aber, über welche berichtet wird, ging ganz normal vor sich und der Versuch lieferte ein interessantes Ergebniss.

2. Einen gewissen Begriff über die Menge der ausgeschiedenen Keime giebt die Zeit, in welcher die Cultur in den Agarröhrchen in charakteristischer Weise auftritt; deshalb wird in den Protokollen diese Zeit (2. 3. 4. Tag) angegeben.

3. In den Versuchen, deren ausführliche Protokolle nicht angeführt werden, wurden die Harnproben zur bacteriologischen Untersuchung meistens alle 5 Minuten entnommen.



Versuchsprotokolle und Ergebnisse.

Versuch 1. Hund, 5 kg.

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere		Linke Niere	
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 2. 3. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 2. 3. T.
1 h — m	Injection von 3 1 tägl. Agarculturen von B. pyocyan.	12 h 45 m	0 0	12 h 47 m	0 0
		1 h 5 m	0 +	1 h 5 m	0 +
		1 h 15 m	0 0	1 h 15 m	0 +
1 h 25 m	Diurese wird schwach.	1 h 30 m	+ +	1 h 30 m	0 +
1 h 42 m	Injection v. 100 ccm Traubenzuckerlösung. Diurese schwach.	1 h 45 m	0 +	1 h 45 m	0 +
1 h 52 m	Injection von 150 ccm Traubenzuckerlösung.	1 h 55 m	0 +	1 h 55 m	0 +
		2 h 20 m	0 +	2 h 20 m	0 +

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn in 5 Min. nach der Infection; die Ausscheidung dauert mit einer geringen Unterbrechung 1 Stde. 20 Min. lang. Linke Niere: Wie die rechte.

Versuch 2. Hund, 8200 g.

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere	
		Auffangen des Harnes	Culturresultate am 2. 3. 4.
12 h 10 m	Injection von 1 1 tägl. Agarcultur von Bac. pyoc. Diurese sehr schwach.	12 h — m	0 0 0
12 h 12 m	Infusion von 300 ccm Traubenzuckerlösung. Darauf starke Diurese: circa 16 Tropfen in 1 Minute.	12 h 15 m	+ + +
		12 h 17 m	+ + +
		12 h 20 m	0 + +
		12 h 22 m	0 + +
		12 h 25 m	0 0 0
		12 h 30 m	0 0 0
		12 h 35 m	0 0 0
		12 h 45 m	0 0 0
		12 h — m	0 0 0

Ergebniss. Rechte Niere: Bei starker Diurese (Traubenzucker) erscheinen die Bacterien in 5 Min. nach der Infection; die Ausscheidung dauert 12 Min. lang. Von 15 bis 50 Min. Ausscheidungspause.

Versuch 3.

Hund, 8250 g. Injection von 0,5 3 tägl. Agarcultur von Staph. pyog. aur. Vor der Infection Infusion von 100 ccm Traubenzuckerlösung. Diurese circa 12 Tropfen in 1 Min.

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen in 5 Min. nach der Injection, die Ausscheidung dauert 9 Min. lang, darauf Pause bis zu 26 Min. Getödtet nach 96 Min.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz, Niere — positiv.

Versuch 4.

Hund, 7 kg. Injection von 0,125 1tägl. Agarcultur von Staph. pyog. aur. Während des ganzen Versuches wird eine starke Diurese durch wiederholte Infusion von Traubenzuckerlösung angeregt.

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien von 13 bis 48 Min. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von 14 bis 48 Min. Getödtet nach 58 Min.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz — positiv.

Versuch 5.

Hund, 5090 g. Injection von 0,06 2tägl. Agarcultur von Staph. pyog. aur. Infusion von 200 ccm Traubenzuckerlösung.

Ergebniss. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von 3 bis 18 Min. Getödtet nach 1 Stde. 20 Min. Blut giebt positives Culturresultat. Blutdruck am Anfang des Versuches 121, am Ende des Versuches 110 mm Hg (vorübergehende Steigerung des Blutdruckes nach der Traubenzuckerinfusion).

Versuch 6. Hund, 11200 g.

Zeit	Infection, Diurese	Linke Niere		Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 2. 3. 5 T.	
11 h 15 m	Infection von 0,02 2tägl. Agarcultur von Bac. pyoc. Diurese circa 2 Tropf. in 1 Min.	—	—	110
		11 h 17 m	0 0 0	—
		11 h 20 m	0 + +	108
		11 h 27 m	0 + +	110
		11 h 42 m	0 0 0	—
		12 h 2 m	0 0 0	110
		12 h 20 m	0 0 0	114
		12 h 35 m	0 0 0	106
		12 h 52 m	0 0 0	98
		1 h 5 m	0 0 0	—
		1 h 15 m	0 0 0	97
		1 h 30 m	0 0 0	—
1 h 35 m	Infusion von 500 ccm Traubenzuckerlösung. Diurese circa 30 Tropfen in 1 Min.			
		1 h 37 m	0 0 0	122
		1 h 42 m	0 0 0	117
		1 h 46 m	0 0 0	114
		1 h 54 m	0 0 0	110
2 h — m	Getödtet.			

Ergebniss. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von 5 bis 12 Min. Von 27 Min. bis 2 Stdn. 41 Min. Pause. Eine Infusion von 500 ccm Traubenzuckerlösnng bleibt auf die Ausscheidung der Bacterien ohne Einfluss. Getödtet nach 2 Stdn. 45 Min.

Culturresultate: Blut, Milz, Leber — positiv, Niere — negativ.

Versuch 7.

Hund, 5 kg. Injection von 0,03 3 tägl. Agarcultur von Bac. pyocyan. Die Diurese wird während des ganzen Versuches durch wiederholte Infusionen von Traubenzuckerlösung angeregt.

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn in 12 Min., darauf Pause bis 1 Stde. 26 Min. Linke Niere: In 59 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Getödtet nach 1 Stde. 35 Min.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Blutdruck anfänglich 116, durch die Infusionen auf 130—136 mm Hg gesteigert.

Versuch 8.

Hund, 7200 g. Injection von 0,05 3 tägl. Agarcultur von Bac. pyocyan. Diurese Rechts 2 Tropf., Links 1 1/2 Tropf. in 1 Min. Blutdruck 105 mm Hg. Nach 25 Min. Infusion von 75 ccm Traubenzuckerlösung. Blutdruck 118, nach 1 Stde. 8 Min. Infusion von 425 ccm Traubenzuckerlösung, Blutdruck 127 mm Hg.

Ergebniss. Rechte Niere: In 1 Stde. 11 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: In 1 Stde. 10 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Getödtet nach 1 Stde. 20 Min.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 9.

Hund, 11 kg. Injection von 0,1 2 tägl. Agarcultur von Bac. pyoc. Blutdruck 116—120 mm Hg. Diurese 2 Tropf. in 1 Min. beiderseits. Nach 1 Stde. 20 Min. Infusion von 250 ccm Traubenzuckerlösung. Blutdruck 135 Hg mm. Diurese rechts 10 Tropf., links 8 Tropf. in 1 Min.

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien von 20—50 Min.; von 1 Stde. bis 1 Stde. 31 Min. Pause. Linke Niere: Erscheinen der Bacterien in 22 und 58 Min. Die Infusion von Traubenzuckerlösung bleibt auf die Ausscheidung der Bacterien ohne Einfluss. Getödtet nach 1 Stde. 35 Min.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 10.

Hund, 6100 g. Injection von 0,05 3 tägl. Agarcultur von Bac. pyoc. Nach 1 Stde. 43 Min. wiederholte Injection von 0,05 derselben Cultur. Während der ersten 2 Stdn. wird die Diurese durch wiederholte Infusionen von Traubenzuckerlösung angeregt. Diurese 1—4 Tropf. in 1 Min. Blutdruck 120—122 mm Hg. Nach 2 Stdn. 23 Min. Injection von 0,5 Coffeïnum natro-benzoicum. Darauf Diurese rechts und links 5 Tropf. in 1 Min.

Ergebniss. Rechte Niere: In 2 Stdn. 18 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: In 2 Stdn. 12 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Nach 28 Min. nach der ersten Injection 112 Keime in 1 ccm Blut, nach 1 Stde. 12 Min. 107 Keime. Nach der Injection von Coffeïn werden keine Bacterien mit dem Harn ausgeschieden. Getödtet nach 2 Stdn. 50 Min. nach der 1. Injection.

Culturresultate: Blut, Milz, Leber, Nieren — positiv.

Versuch 11.

Hund, 6 kg. Injection von 0,1 2tägl. Agarcultur von Bac. pyoc. Nach 1 Stde. 4 Min. wiederholte Injection derselben Menge derselben Cultur. Vor der 1. Infection Infusion von 120 ccm Traubenzuckerlösung. Diurese Anfangs rechts 18 Tropf., links 16 Tropf. in 1 Min. fällt im Laufe des Versuches bis auf 1 Tropf. in 2—3 Min. beiderseits. Blutdruck 111 bis 112 mm Hg. In 41 Min. nach der 2. Infection Inj. von 0,25 Coff. natrobenz. Diurese stockt. Darauf Infus. von 100 ccm Traubenzuckerlösung.

Ergebniss. Rechte Niere: Während des ganzen Versuches (1 Stde. 58 Min.) werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn in 37 Min. nach der 1. Infection, dann Pause, erscheinen wieder in 29 Min. nach der 2. Infection. Getödtet nach 58 Min. nach der 2. Infection.

Culturresultate: Blut, Leber, Milz, Nieren — positiv.

Versuch 12. Hund, 6600 g.

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere		Linke Niere		Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 6. T.	Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 6. T.	
11 h 30 m	R. 1 Tr. in 1 Min. l. 2 Tr. in 3 Min.					
		11 h 40 m	0			
11 h 45 m	Inf. von 100 ccm Traubenzuckerlösg.					148
		11 h 47 m	0			
				11 h 49 m	0	164
11 h 50 m	R. 16 Tr., l. 10 Tr. in 1 Min.					
11 h 57 m	Inj. von 0,1 2tägl. Agarcultur von Staph. pyog. aur.					
12 h — m	R. 8 Tr., l. 12 Tr. in 1 Min.					
				12 h 1 m	0	
		12 h 2 m	0			
				12 h 7 m	0	
		12 h 8 m	0			
12 h 10 m	R. 10 Tr., l. 8 Tr. in 1 Min.					
		12 h 12 m	0			
				12 h 14 m	0	
12 h 20 m	R. 6 Tr., l. 4 Tr. in 1 Min.					
		12 h 21 m	0			
				12 h 22 m	0	158
				12 h 30 m	0	
		12 h 31 m	0			
12 h 32 m	R. 6 Tr., l. 4 Tr. in 1 Min.					
				12 h 37 m	0	
		12 h 38 m	0			
		12 h 45 m	0			144
				12 h 47 m	0	
				12 h 51 m	0	
		12 h 52 m	0			

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere		Linke Niere		Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 6. T.	Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 6. T.	
12 h 57 m	R. 3 Tr., l. 1½ Tr. in 1 Min.					
				12 h 58 m	0	
		1 h — m	0			142
1 h 7 m	Inj. v. 0,125 Coff. natr.-benz.					
1 h 10 m	R. 6 Tr., l. 5 Tr. in 1 Min.					
		1 h 12 m	0			
				1 h 14 m	0	141
		1 h 18 m	0			
				1 h 20 m	0	
1 h 22 m	Inj. von 0,125 Coff. natr.-benz.					
				1 h 24 m	0	
		1 h 25 m	0			
				1 h 27 m	0	
		1 h 30 m	0			
				1 h 32 m	0	
1 h 37 m	Getödtet.					

Ergebniss. Rechte Niere: In 1 Stde. 33 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: In 1 Stde. 35 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Zweimal wiederholte Injection von 0,125 ccm Coff. natr. benz. Die Steigerung der Diurese beeinflusst aber nicht die Ausscheidung von Bacterien mit dem Harn. Getödtet nach 1 Stde. 40 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 13.

Hund, 4590 g. Injection von 0,15 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Diurese circa 1 Tropf. in 1 Min. beiderseits. Nach 19 Min. 412, nach 39 Min. 60, nach 1 Stde. 8 Min. 48, nach 2 Stdn. 12 Min. 20 Keime in 1 ccm Blut. Nach 1 Stde. 39 Min. Injection von 0,25 Coff. natro-benzoicum. Darauf Infusion von 300 ccm Traubenzuckerlösung.

Ergebniss. Rechte Niere: In 1 Stde. 32 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn 2mal: in 22 und 57 Min. nach der Infection. Die Infusion von Traubenzuckerlösung bleibt ohne Einfluss. Getödtet nach 2 Stdn. 19 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, Nieren — positiv.

Versuch 14. Hund, 6 kg.

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere		Linke Niere	
		Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 2. 3. 4. T.	Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 2. 3. 4. T.
11 h 40 m	R. u. l. 3 Tr. in 2 Min.				
		11 h 50 m	0 0 0		
				11 h 53 m	0 0 0
		11 h 56 m	0 0 0		
				11 h 58 m	0 0 0

Zeit	Infection, Diurese	Rechte Niere				Linke Niere			
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 2.	3.	4. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 2.	3.	4. T.
12 h 3 m	Inj. von 0,15 3tägl. Agarcultur von B. pyoc.								
		12 h 7 m	0	0	0				
						12 h 8 m	0	0	0
		12 h 10 m	0	0	0				
						12 h 13 m	0	0	0
		12 h 14 m	+	+	+				
		12 h 17 m	+	+	+				
						12 h 21 m	0	0	0
		12 h 22 m	+	+	+				
12 h 28 m	R. u. l. 1 Tr. in 1 Min.								
		12 h 30 m	0	+	+				
						12 h 32 m	0	0	0
		12 h 35 m	0	0	0				
						12 h 37 m	0	0	0
		12 h 40 m	+	+	+				
						12 h 42 m	0	0	0
		12 h 45 m	+	+	+				
						12 h 46 m	0	0	0
12 h 29 m	R. u. l. 1 Tr. in 1 Min.								
		12 h 52 m	+	+	+				
						12 h 54 m	0	0	0
		12 h 55 m	+	+	+				
						12 h 56 m	0	0	0
		1 h — m	+	+	+				
						1 h 1 m	0	0	0
1 h 5 m	Inj. von 0,15 derselben Cultur.								
		1 h 8 m	+	+	+				
						1 h 15 m	0	+	+
		1 h 17 m	+	+	+				
						1 h 21 m	+	+	+
		1 h 23 m	+	+	+				
						1 h 25 m	+	+	+
		1 h 26 m	0	0	0				
		1 h 31 m	+	+	+				
						1 h 32 m	0	0	0
		1 h 35 m	0	0	0				
						1 h 36 m	0	0	0
		1 h 40 m	+	+	+				
						1 h 41 m	0	0	0
		1 h 45 m	+	+	+				
						1 h 46 m	0	0	0
1 h 52 m	R. 3 Tr. in 2 Min., l. 1 Tr. in 1 Min.	1 h 55 m	+	+	+	1 h 55 m	0	0	0
1 h 57 m	Inf. von 150 ccm Traubenzuckerlösung.								
1 h 58 m	R. 8 Tr., l. 12 Tr. in 1 Min.								
		1 h 59 m	0	0	0				
						2 h — m	0	0	0
		2 h 1 m	0	0	0				
						2 h 2 m	0	0	0
		2 h 6 m	0	0	0	2 h 7 m	0	0	0
2 h 10 m	Getödtet.								

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien von 11 Min. bis 1 Stde. 52 Min., wo sie nach Traubenzuckerinfusion aufhört. Linke Niere: Nach 1. Injection von Bacterien während 57 Min. keine Ausscheidung, nach 2. Injection Ausscheidung in 10 Min., dauert bis 20 Min. Getödtet nach 2 Stdn. 7 Min. nach der 1. und 1 Stde. 5 Min. nach der 2. Infection.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, Nieren — positiv.

Versuch 15.

Hund, 6 kg. Injection von 0,1 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Diurese circa 2 Tropf. in 1 Min. beiderseits. Der ganze abgesonderte Harn wird verimpft.

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn nur 1mal, nach 48 Min. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien ununterbrochen von 5 Min. an. Getödtet nach 2 Stdn. 3 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 16.

Hund, 7 kg. Injection von 0,04 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Nach 1 Stde. 10 Min. Injection von 0,1 derselben Cultur. Während des Versuches wiederholte Infusion von Traubenzuckerlösung. Diurese 10 bis 18 Tropf. in 1 Min. rechts und links.

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien ununterbrochen von der 4. Min an. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien mit geringen Unterbrechungen von 12 Min. an. Getödtet in 2 Stdn. 1 Min. nach der 1. und in 51 Min. nach der 2. Infection.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, Nieren — positiv.

Versuch 17. Hund, 5250 g.

Zeit	Infection, Diurese, Keimgehalt des Blutes	Rechte Niere		Linke Niere		Blutdruck in mm Hg	Anmerkung
		Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 3. 4. T.	Auffangen des Harnes	Cultur-resultat am 3. 4. T.		
11 h 20 m	R. 1½ Tr., l. 4 Tr. in 1 Min.						Der ganze Harn wird verimpft.
				11 h 25 m	0 0	136	
		11 h 30 m	0 0				
11 h 40 m	Inj. von 0,05 1tägl. Agarcultur von Bac. pyocyaneus.						
		11 h 47 m	0 0				
				11 h 48 m	0 0		
		11 h 55 m	0 0				
				11 h 56 m	0 0		
		12 h — m	0 0				
				12 h 2 m	+ +		
		12 h 7 m	0 0				
				12 h 8 m	0 0		

Zeit	Infection, Diurese Keimgehalt des Blutes	Rechte Niere: Auffangen des Harnes	Rechte Niere: Cultur-resultat am 3. 4. T.	Linke Niere: Auffangen des Harnes	Linke Niere: Cultur-resultat am 3. 4. T.	Blutdruck in mm Hg
12 h 15 m	In 1 ccm Blut 104 Keime.					
		12 h 17 m	0 0			
				12 h 18 m	0 0	
		12 h 25 m	0 0			
				12 h 26 m	0 0	
		12 h 30 m	0 0			
				12 h 31 m	0 0	
		12 h 35 m	0 0			
				12 h 37 m	+ +	
12 h 47 m	R. 2 Tr., l. 1½ Tr. in 1 Min.					132
		12 h 48 m	0 0			
				12 h 49 m	0 0	
		12 h 55 m	0 0	12 h 55 m	0 0	
1 h 3 m	Suffocation während 40 Sec., Verlangsamung der Harnabsonderung.					194
		1 h 10 m	0 0	1 h 10 m	0 0	134
		1 h 13 m	0 0			
				1 h 14 m	0 0	130
1 h 17 m	Suffocation während 40 Sec., Verlangsamung der Harnabsonderung.					229
		1 h 26 m	0 0			
				1 h 27 m	0 0	
		1 h 36 m	0 0			
1 h 41 m	In 1 ccm Blut 10 Keime.			1 h 37 m	0 0	

Ergebniss. Rechte Niere: In 1 Stde. 56 Min. keine Ausscheidung der Bacterien. Linke Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn 2 mal, in 22 und 57 Min. nach der Infection. Die Suffocation bleibt ohne Einfluss auf die Ausscheidung der Bacterien.

Versuch 18.

Hund, 5300 g. Injection von 0,04 2 tägl. Agarcultur von B. pyoc. Infusion von 100 ccm Traubenzuckerlösung. Diurese 4—6 Tropf. in 1 Min. rechts und links. In 45 Min. nach der Infusion 60, nach 1 Stde. 34 Min. 10 Keime in 1 ccm Blut.

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn in 28 und 40 Min. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von 3 bis 19 Min.; darauf Pause. Getödtet nach 1 Stde. 43 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, Lunge — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 19.

Hund, 4500 g. Injection von 0,04 1 tägl. Agarcultur von B. pyoc. Blutdruck 123—130 mm Hg. Nach 1 Stde. 35 Min. Durchschneidung des linken N. splanchnicus. Darauf Blutdruck 98 mm Hg.

Ergebniss. Rechte Niere: In 1 Stde. 1 Min. werden keine

Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von 15 bis 36 Min. mit geringen Unterbrechungen; darauf Pause. Nach Durchschneidung des N. splanchnicus während 45 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Getödtet nach 2 Stdn. 25 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen) — positiv.

Versuch 20. Hund 5350 g.

Zeit	Narkose, Infection, Diurese. Durchschneidung und Reizung des N. splanchnicus	Rechte Niere		Linke Niere		Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.	
10 h 5 m	3,0 Chloralhydrat in 30,0 Aq. per Schlundsonde in den Magen eingeführt.					
10 h 30 m	Narkose. L. N. splanchnicus wird freigelegt.	11 h 45 m	0 0			
				11 h 46 m	0 0	
11 h 52 m	Inj. von 0,07 2tägl. Agarcultur von B. pyoc.					
				12 h 1 m	0 0	
		12 h 10 m	0 0	12 h 10 m	0 0	104
				12 h 15 m	0 0	
		12 h 17 m	0 0			
				12 h 22 m	0 0	
				12 h 30 m	0 +	
				12 h 35 m	0 +	
		12 h 36 m	0 0			
		12 h 42 m	0 0			
				12 h 43 m	0 0	
				12 h 45 m	0 0	
		12 h 46 m	0 0			
		12 h 48 m	0 0			
				12 h 49 m	0 0	
		12 h 50 m	0 0			
				12 h 51 m	0 0	
12 h 53 m	R. 3 Tr., l. 2 Tr. in 1 Min.					
		12 h 57 m	0 0	12 h 57 m	0 0	
		1 h 5 m	0 0	1 h 5 m	0 0	102
1 h 8 m	Linker N. splanchnicus wird durchschnitten.					
		1 h 12 m	0 0	1 h 12 m	0 0	84
1 h 15 m	R. 1 Tr., l. 3 Tr. in 1 Min.					92
		1 h 16 m	0 0	1 h 16 m	0 0	
		1 h 20 m	0 0	1 h 20 m	0 0	
		1 h 24 m	0 0	1 h 24 m	0 0	
1 h 30 m	Peripheres Ende des linken N. splanchnicus wird mit einem Inductionsstrom gereizt. Verlangsamung der Diurese links.					124
				1 h 35 m	0 0	
				1 h 37 m	0 0	
		1 h 38 m	0 0			
		1 h 39 m	0 0			80
1 h 40 m	Getödtet.					

Ergebniss. **Rechte Niere:** In 1 Stde. 47 Min. keine Ausscheidung von Bacterien. **Linke Niere:** Die Bacterien erscheinen im Harn in 38—41 Min.; darauf längere Pause; nach Durchschneidung und Reizung des N. Splanchnicus dauert die Pause fort. Getödtet nach 1 Stde. 48 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz — **positiv**, Nieren — **negativ.**

Versuch 21.

Hund, 6150 g. Injection von 0,1 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Nach 27 Min. 1280, nach 51 Min 680, nach 1 Stde. 48 Min. 95 Keime in 1 ccm Blut. Diurese rechts und links circa 1 Tropf. in 1 Min. Blutdruck 86—90 mm Hg. Nach 1 Stde. 28 Min. Infusion von 500 ccm phys. NaCl-Lösung. Blutdruck 150 mm Hg. Diurese rechts und links 12 Tropf. in 1 Min.

Ergebniss. **Rechte und linke Niere:** Ausscheidung der Bacterien von der 13. Min. an, mit einer einzigen Unterbrechung links. Nach der Kochsalzinfusion stellen sich beiderseits Unterbrechungen in der Ausscheidung der Bacterien ein. Getödtet nach 1 Stde. 53 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz, Nieren — **positiv**, Lunge — **negativ.**

Versuch 22. Hund, 5800 g.

Zeit	Narkose, Infection, Diurese, Entnervung einer Niere	Rechte Niere		Linke Niere	
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.
10 h 35 m	3,5 Chloralhydrat in 35 Aq. per Schlundsonde. Alle zur linken Niere gehenden Nerven werden durchtrennt.				
12 h 29 m	R. 1$^{1}/_{2}$ Tr., l. 4 Tr. in 1 Min.				
				12 h 43 m	0 0
		12 h 44 m	0 0		
12 h 47 m	Inj. von 0,12 3tägl. Agarcultur von B. pyocyan.				
		12 h 55 m	+ +		
				12 h 56 m	0 0
		1 h — m	0 0		
				1 h 1 m	0 0
		1 h 9 m	+ +		
				1 h 10 m	0 0
		1 h 14 m	0 0		
				1 h 15 m	0 0
		1 h 19 m	0 0		
				1 h 20 m	0 0
		1 h 24 m	0 0		
				1 h 25 m	0 0
		1 h 29 m	0 0	1 h 29 m	0 0
		1 h 35 m	0 0		
				1 h 36 m	0 0
		1 h 40 m	0 0	1 h 40 m	0 0
1 h 47 m	Getödtet.				

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn in 8 und 22 Min. Linke Niere: Keine Bacterienausscheidung in 53 Min. Getödtet nach 1 Stde. 20 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen) — **positiv.**

Versuch 23.

Hund, 14800 g. Injection von 0,15 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Diurese rechts und links circa 4 Tropf. in 1 Min. Nach 1 Stde. 43 Min. noch 115 Keime in 1 ccm Blut. Nach 1 Stde. 53 Min. Injection von 0,75 derselben Cultur.

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien von 18 Min. bis 48 Min.; darauf Pause; die Ausscheidung beginnt wieder erst in 5 Min. nach der 2. Infection und dauert von da an ununterbrochen. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien mit geringen Unterbrechungen von der 14. Min. an bis 2 Stdn. 14 Min.

Versuch 24. Hund, 8500 g.

Zeit	Narkose, Infection, Diurese, Entnervung einer Niere, Reizung des verlängerten Markes	Rechte Niere		Linke Niere		Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3. 4. T.	
11 h 30 m	3,5 Chloralhydrat in 35 Aq. per Schlundsonde.					
		11 h 34 m	0 0			
				11 h 35 m	0 0	
12 h 45 m	Die zur linken Niere gehenden Nerven werden durchtrennt. Die Medulla wird freigelegt.					
1 h 7 m	Inj. von 0,1 2täglich Agarcultur von B. pyoc.					113
1 h 10 m	Inf. von 300 ccm phys. Kochsalzlösung. R. 4 Tr., l. 7 Tr. in 1 Min.					
1 h 15 m	Reizung der Medulla mit einem schwachen Inductionsstrom.	1 h 15 m	+ +	1 h 15 m	+ +	122
		1 h 18 m	0 0	1 h 18 m	+ +	
		1 h 20 m	+ +	1 h 20 m	0 0	
		1 h 30 m	0 0			
		1 h 40 m	0 0	1 h 40 m	+ +	
		1 h 45 m	0 0	1 h 45 m	+ +	
1 h 50 m	R. 2 Tr., l. 3 Tr. in 1 Min.			1 h 48 m	0 0	
		1 h 52 m	0 0	1 h 52 m	0 0	
2 h — m	Getödtet.					

Ergebniss. Es werden die Bacterien mehr durch die linke als durch die rechte Niere ausgeschieden.

Das nach dem Tode entnommene Blut giebt ein positives Culturresultat.

Versuch 25. Hund, 10400 g.

Zeit	Narkose, Infection, Diurese, Entnervung einer Niere, Reizung des verlängerten Markes, Keimgehalt des Blutes	Rechte Niere			Linke Niere			Blutdruck in mm Hg
		Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3.	4. T.	Auffangen des Harnes	Culturresultat am 3.	4. T.	
10 h 50 m	4,5 Chloralhydrat in 45 Aq. per Schlundsonde.							
11 h 30 m	Narkose.							
		12 h 38 m	0	0				
					12 h 39 m	0	0	
1 h 10 m	Alle zur linken Niere gehenden Nerven werden durchtrennt. Die Medulla wird freigelegt. R. 1 Tr. in 3 Min., l. 1 Tr. in 1 Min.							126
1 h 30 m	Inj. von 0,15 2tägl. Agarcultur von B. pyocyan.							
1 h 35 m	Reizung der Medulla mit einem schwachen Inductionsstrom.	1 h 35 m	+	+	1 h 35 m	0	0	143
								122
1 h 40 m	Reizung der Medulla.							136
		1 h 42 m	0	0	1 h 42 m	+	+	
		1 h 52 m	+	+				96
					1 h 53 m	0	0	
		1 h 55 m	0	0				
2 h 10 m	Reizung der Medulla.							113
					2 h 12 m	0	0	
		2 h 14 m	0	+				
					2 h 17 m	0	0	
2 h 20 m	In 1 ccm Blut 65 Keime.							
		2 h 33 m	0	0	2 h 23 m	+	+	

Ergebniss: Die Bacterien werden durch beide Nieren mit Unterbrechungen ausgeschieden.

Versuch 26.

Hund, 13000 g. Injection von 0,04 3tägl. Agarcultur von B. pyoc. Diurese rechts 2, links 1,5 Tropf. in 1 Min. Nach 52 Min. noch 378 Keime in 1 ccm Blut. Nach 1 Stde. 2 Min. Injection von 0,16 derselben Cultur.

Ergebniss. Rechte Niere: Ausscheidung der Bacterien von der 3. Min. an. Linke Niere: Ausscheidung der Bacterien von der 3. Min. an; eine kurz vor der 2. Infection aufgetretene Pause in der Ausscheidung der Bacterien wird durch die erneuerte Infection aufgehoben.

Versuch 27.

Hund, 5 kg. Injection von 0,06 1tägl. Agarcultur von B. pyoc. Während des ganzen Versuches wird eine starke Diurese durch wiederholte Infusionen von phys. NaCl-Lösung unterhalten (rechts und links 7—14 Tropf. in 1 Min.). Nach 1 Stde. 35 Min. in 1 ccm Blut 18 Keime.

Ergebniss. Rechte Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn nur 1 mal, 5 Min. nach der Infection. Linke Niere: Ausscheidung der

Bacterien mit Unterbrechungen von 10 Min. bis 51 Min.; darauf Pause bis 1 Stde. 35 Min.

Versuch 28.

Hund, 4050 g. Narkose (3,0 Chloralhydr.). Injection von 0,05 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Rechts und links circa 1 Tropf. in 1 Min. Nach 1 Stde. 8 Min. in 1 ccm Blut 44 Keime. Nach 1 Stde. 25 Min. und nach 1 Stde. 35 Min. 2 Injectionen zu 0,25 Theobrominum natro-benzoicum. Darauf rechts 3 Tropf., links 4 Tropf. in 1 Min. Der ganze Harn wird verimpft. Blutdruck 87 mm Hg, nach Theobrominuminjection steigt auf 96 und 102 mm Hg.

Ergebniss: Während des ganzen Versuches werden weder durch die rechte, noch durch die linke Niere Bacterien ausgeschieden. Getödtet nach 1 Stde. 53 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Versuch 29.

Hund, 7700 g. Narkose (3,0 Chloralhydr.). Injection von 0,06 2tägl. Agarcultur von B. pyoc. Diurese rechts 1 Tropf. in 1 Min., links 2 Tropf. in 3 Min. Nach 43 Min. in 1 ccm Blut 44 Keime. Blutdruck 84 mm Hg. Nach 49 Min. Infusion von 500 ccm phys. Kochsalzlösung. Blutdruck 132 mm Hg. Diurese rechts 14 Tropf., links 12 Tropf. in 1 Min.

Ergebniss. Rechte Niere: In 49 Min. werden keine Bacterien ausgeschieden. Linke Niere: Die Bacterien erscheinen im Harn nur 1mal, 9 Min. nach der Infection. Darauf Pause. Nach der Infusion von Kochsalzlösung werden keine Bacterien mehr ausgeschieden, obwohl 24 Min. nach derselben noch circa 40 Keime in 1 ccm Blut vorhanden sind. Getödtet nach 1 Stde. 30 Min.

Culturresultate: Blut (Herz, Nierenvenen), Leber, Milz — positiv, Nieren — negativ.

Zusammenstellung der Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben vor Allem, dass in der Blutbahn kreisende Mikroorganismen in einer sehr kurzen Zeit nach erfolgter Infection die Niere passiren und im Harne erscheinen können. Damit wird das Hauptergebniss der Untersuchungen von Biedl und Kraus vollkommen bestätigt.

Diese Thatsache wird durch folgende neun Versuche bewiesen, in welchen die Harnabsonderung durch künstliche Mittel nicht beeinflusst wurde, wo sie also in natürlicher Weise vor sich ging:

Versuch	Menge der injic. Cultur	Erscheinen der Bacterien im Harne
1	3 1tägl. Cultur B. pyoc.	Rechts in 5 Min. Links „ 5 „
6	0,02 2 „ „ „	Links „ 5 „
14	0,15 3 „ „ „	Rechts „ 11 „

Versuch	Menge der injic. Cultur	Erscheinen der Bacterien im Harne in:
17	0,1 2tägl. Cultur B. pyoc.	Links in 8 Min.
19	0,04 1 = = =	Links = 15 =
21	0,1 2 = = =	R. u. L. = 13 =
23	0,15 2 = = =	Rechts = 18 = Links = 14 =
26	0,04 3 = = =	Rechts = 3 = Links = 10 =
29	0,06 2 = = =	Links = 9 =

Diese Ergebnisse sind um so mehr beweisend, als in den betreffenden Versuchen (mit Ausnahme des letzten) die Thiere nicht narkotisirt waren und eine relativ geringe Menge von Bacterien (mit Ausnahme des Versuches 1 schwankte dieselbe zwischen 0,02 und 0,15 einer 1—3täglichen Agar-Cultur) in die Blutbahn eingeführt wurde. Es war in diesen Versuchen von einer Durchseuchung des Organismus mit den injicirten Bacterien nicht die Rede. Auf Grund dieser Experimente glaube ich mit vollem Recht mit Biedl und Kraus behaupten zu dürfen, dass Bacterien durch die normale Niere durchtreten und schon in wenigen Minuten nach erfolgter Blutinfection mit dem Harne ausgeschieden werden können.

Was den Weg anbetrifft, auf welchem die Bacterien durch die Niere ausgeschieden werden, so konnte ich bei meinen diesbezüglichen mikroskopischen Untersuchungen nur das schon früher Bekannte bestätigen. Das durch die angeführten Experimente gelieferte Material eignete sich zwar nicht besonders gut zu solchen Untersuchungen: in vielen meiner Experimente war die Menge der injicirten Keime so gering, dass nach Abschluss des Versuches, also 1—2 Stunden nach der Infection, sogar durch die Cultur keine Bacterien in der Niere nachgewiesen werden konnten. In einem Theile der Versuche, besonders in denjenigen, in welchen relativ grosse Mengen von Bacterien in die Blutbahn eingeführt werden (Versuch 1, 2 u. A.), konnten aber die Bacterien in den Nieren nicht nur durch die Cultur, sondern auch mikroskopisch durch Thioninfärbung nachgewiesen werden. Meist wurden nur vereinzelte Keime angetroffen, und zwar in den Glomerulusschlingen, im Kapselraum der Glomeruli, im Lumen des Anfangstheiles der gewundenen Harnkanälchen, in grösseren, zwischen den geraden Harnkanälchen verlaufenden Gefässen; nur einmal wurde ein Bacillus zwischen zwei Epithelzellen eines gewundenen Harnkanälchens gefunden. Den Hauptweg für die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren bilden also wohl die Glomeruli: die Bacterien

durchdringen die Gefässwand der Glomerulusschlingen, gelangen in den Kapselraum, von hier in die gewundenen Harnkanälchen und werden mit dem Harnstrom weiter gespült.

Im Versuche 28, in welchem 0,05 einer 2 täglichen Cultur von B. pyocyan. in die Vene eingespritzt wurde, sind bei normaler Diurese im Laufe von über $1^1/_2$ Stunde keine Bacterien in den Harn übergegangen, obwohl noch 1 Stunde 8 Minuten nach der Infection ca. 44 Keime in 1 ccm Blut kreisten. In diesem Versuche wurde der ganze abgesonderte Harn verimpft, es ist also ausgeschlossen, dass die Entnahme der zu der bacteriologischen Untersuchung bestimmten Harnproben in eine Zeit gefallen war, in welcher zufällig keine Bacterien im Harne vorhanden waren. Das Versuchsthier war in diesem Experiment narkotisirt (3,0 Chloralhydrat); es ergiebt sich aber aus anderen Versuchen (20, 22, 25, 29), dass die Chloralnarkose die Ausscheidung der Bacterien durch die Niere nicht beeinträchtigt. Das Ergebniss dieses Versuches wird noch durch dasjenige anderer Versuche (8, 10, 12) gestützt, in welchen trotz einer künstlich angeregten starken Diurese die Bacterien aus dem Blute in den Harn ebenfalls nicht übergegangen waren.

Es ergiebt sich also aus diesen Versuchen, dass die im Blute kreisenden Bacterien zwar in den Harn übergehen können, und dass dies sogar meistens sehr rasch geschieht, dass aber eine Ausscheidung der im Blute circulirenden Bacterien durch die Nieren sich nicht nothwendig einstellen muss, wenigstens während der ersten 1—$1^1/_2$ Stunden nach der Infection und bei relativ geringer Menge der im Blute vorhandenen Keime.

Der Grund des negativen Ergebnisses des Versuches 28 kann unmöglich in der geringen Menge der injicirten Cultur liegen, da in anderen Versuchen (4, 6, 7, 16, 18, 26) nach intravenöser Injection noch geringerer Mengen derselben Cultur die Bacterien durch die Niere ausgeschieden wurden. Ich bin eher geneigt, hier an individuelle Momente zu denken, um desto mehr, als man häufig schon bei einem und demselben Thiere auf gewisse Unterschiede in der Ausscheidung von Bacterien zwischen den beiden Nieren stösst. Abgesehen davon, dass der Beginn, die Dauer und überhaupt der Typus der Ausscheidung der Bacterien für die beiden Nieren ein verschiedener sein kann, kommt es verhältnissmässig häufig vor, dass während die im Blute kreisenden Keime durch die eine Niere ausgeschieden werden, die andere Niere sich an diesem Processe gar nicht betheiligt, wenigstens während der ersten 1—$1^1/_2$ Stunde

nach der Infection (Versuche 7, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 22, 29). Dies ist auch in drei Versuchen von Biedl und Kraus vorgekommen.

Die Harnabsonderung erfolgt, wie bekannt, in beiden Nieren intermittirend: bald arbeitet die eine Niere stärker, bald die andere. Abgesehen von diesen Schwankungen, kommt es auch ziemlich häufig vor, dass während eines längeren Zeitabschnittes ($^1/_2$—1 Stde., also während eines grossen Theiles vorliegender Versuche) die eine Niere überhaupt stärker arbeitet, wie die andere. Es geht aus denjenigen Experimenten, in welchen ich speciell darauf meine Aufmerksamkeit gerichtet hatte, hervor, dass bei natürlicher, durch Diuretica nicht angeregter Harnabsonderung die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere durch die Stärke der Diurese nicht beeinflusst wird. Zwar kommt es vor, dass die Bacterien nur durch diese Niere ausgeschieden werden, welche mehr Harn absondert (z. B. Versuch 17); es kommt aber auch vor, dass die Bacterien nur durch diese Niere ausgeschieden werden, welche weniger Harn absondert (z. B. Versuch 19); bei annähernd gleicher Harnabsonderung beiderseits können die Bacterien nur durch die eine oder durch die andere Niere ausgeschieden werden (Versuche 13, 14).

Nach Biedl und Kraus erfolgt die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere nicht continuirlich, sondern schubweise. Ich ersehe aus meinen Versuchsprotokollen, dass der genannte Ausscheidungsprocess im Allgemeinen eine gewisse Regelmässigkeit bietet. Manchmal erfolgt thatsächlich die Ausscheidung der Bacterien schubweise, ohne dabei, wie gesagt, mit der Harnabsonderung in einem Zusammenhange zu stehen. Bedeutend häufiger beobachtet man aber, dass die eine Niere, oder dass beide Nieren während einer längeren Zeit Bacterien ausscheiden, worauf eine ebenfalls längere, bis zum Ende des Versuches dauernde (vielleicht definitive) Ausscheidungspause folgt. Es können zwar manchmal während einer solchen längeren Periode geringe Unterbrechungen vorkommen, im Allgemeinen treten aber längere Ausscheidungsperioden, resp. Ausscheidungspausen ziemlich deutlich hervor. Besonders deutlich tritt diese Regelmässigkeit in solchen Versuchen hervor, in welchen nach Injection einer relativ geringen Menge von Bacterien in die Blutbahn letztere bald darauf auf kurze Zeit im Harne erscheinen und später bis zum Ende des Versuches im Harne nicht mehr nachzuweisen sind (Versuche 6, 7, 17, 20, 22, 29).

In Bezug auf die Pathogenese der Infectionen war es interessant, zu ermitteln, wie in einer solchen Periode, in welcher die

Bacterien nach einem transitorischen Erscheinen im Harne durch die Niere nicht mehr ausgeschieden werden, der Keimgehalt des Blutes sich verhält. Ich habe in den meisten Experimenten das Blut bacteriologisch untersucht. Es wurde sofort nach Abschluss des Versuches direct aus dem Herzen und den Nierenvenen entnommen; während des Lebens des Versuchsthieres, in verschiedenen Stadien des Versuches wurde es aus der freigelegten V. jugularis entnommen. Bei allen diesbezüglichen Prüfungen hat es sich ausnahmslos erwiesen, dass in der Periode, in welcher keine Bacterien mehr durch die Niere ausgeschieden werden, die eingespritzten Keime im Blute noch circuliren. In solchen Versuchen, in welchen es während der ganzen Dauer des Experiments überhaupt zu keiner Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren gekommen war, waren ebenfalls sowohl in verschiedenen Stadien des Versuches, wie auch nach Abschluss desselben stets die eingespritzten Keime im Blute durch die Cultur nachzuweisen. In einer Anzahl von Versuchen habe ich auch Zählungen der im Blute circulirenden Keime vermittelst Gelatineplatten vorgenommen. So wurde im Versuche 13, in welchem die Bacterien spärlich nur durch die eine Niere ausgeschieden wurden, während der Ausscheidungspause in 1 ccm Blut noch ca. 100 Keime gefunden, im Versuche 17 bei ähnlichen Verhältnissen 10 Keime, im Versuche 29 40 Keime. In dem Versuche 10, in welchem die in die Blutbahn injicirten Keime während des Versuches durch die Nieren überhaupt nicht zur Ausscheidung gekommen waren, fand ich in einem vorgeschrittenen Stadium des Versuches noch 112, resp. 107 Keime in 1 ccm Blut, in einem anderen ähnlichen Versuche (28) 44 Keime. Die sowohl im Blute kreisenden, wie auch die mit dem Harne ausgeschiedenen Bacterien hatten ihre Lebens- und Entwickelungsfähigkeit und auch die Fähigkeit, Farbstoff zu produciren, behalten.

Es hat schon Wyssokowitsch, und nach ihm haben v. Fodor, Nuttal u. A. nachgewiesen, dass nach Einführung von Bacterien in die Blutbahn eines lebenden Thieres dieselben in einer verhältnissmässig kurzen Zeit nach der Infection (4—8 Stunden) meist völlig aus dem Blute verschwinden. Ein Theil der injicirten Keime wird in Organen mit langsamem Kreislauf (Leber, Milz, Knochenmark) deponirt; ausserdem kann hier noch die bactericide Wirkung des Blutes zur Geltung kommen. Sogar bei schweren, tödtlich verlaufenden Blutinfectionen vermindert sich mit dem Laufe der Zeit die Zahl

der im Blute kreisenden Keime, häufig kommt es auch zu einem Moment, in welchem die pathogenen Bacterien aus dem Blute vollständig oder fast vollständig schwinden. Nach Ablauf einer gewissen Zeit beginnen die in den erwähnten Organen abgelagerten und dort sich vermehrenden Keime im Blute wieder zu erscheinen, sie werden immer zahlreicher, und erst dann wird der Verlauf der Erkrankung schwer, und es kommt zu einem tödtlichen Ausgange. Die in meinen Versuchen vorgenommenen Zählungen der im Blute kreisenden Bacterien haben ergeben, dass während der Dauer der Versuche, also während der ersten 1—2 Stunden nach der Infection, der Bacteriengehalt des Blutes ständig abnahm, so z. B.:

Versuch 13.	12 h. 48 m.	Inj. von 0,15 2tägl. Agarcultur von B. pyoc.
	1 h. 27 m.	60 Keime in 1 ccm Blut.
	1 h. 54 m.	48 = in 1 ccm Blut.
	2 k. 14 m.	25 = in 1 ccm Blut.
Versuch 21.	12 h. 57 m.	Inj. von 0,12 2tägl. Agarcultur von B. pyoc.
	1 h. 24 m.	1280 Keime in 1 ccm Blut.
	1 h. 48 m.	680 = in 1 ccm Blut.
	2 h. 45 m.	95 = in 1 ccm Blut.
Versuch 17.	11 h. 40 m.	Inj. von 0,05 1tägl. Agarcultur von B. pyoc.
	12 h. 15 m.	104 Keime in 1 ccm Blut.
	1 h. 41 m.	10 = in 1 ccm Blut.

Nach Abtödtung des Versuchsthieres habe ich in vielen Experimenten mit einem ausgeglühten Platinmesserchen ausgeschnittene kleine Partikelchen von Leber-, Milz- und Nierengewebe, in zwei Versuchen auch von Lungengewebe, auf Agar verimpft. Die Culturresultate waren für die Leber und die Milz stets positiv, für die Niere häufig negativ, die Lunge hat einmal ein positives, das andere Mal ein negatives Resultat gegeben.

Wenn es auch festgestellt ist, dass bei Blutinfection ein Theil der Keime in den inneren Organen abgelagert und dort in Zellen eingeschlossen wird, so ist es doch in Anbetracht der grossen Rolle, welche die Quantität der im Organismus verbleibenden Keime in der Pathogenese der Infectionen spielt (ausgenommen den Fall, in welchem die Virulenz der inficirenden Keime eine eminent starke ist), von Wichtigkeit, den Ausscheidungsprocess der Bacterien durch die Nieren und die diesen Process eventuell beeinflussenden Momente näher zu kennen, um desto mehr, als mehrmals die Ansicht ausgesprochen wurde, es gäbe solche Momente (z. B. die Steigerung der Diurese), welche diesen Process zu beeinflussen vermögen.

Wie gesagt, haben die vorliegenden Untersuchungen ergeben, dass besonders nach Einführung verhältnissmässig geringer Mengen von

Bacterien in die Blutbahn, dieselben häufig bald nach der Infection nur während einer kurzen Zeit im Harne erscheinen, worauf eine längere Pause in der Ausscheidung der Bacterien eintritt, obwohl während dieser Ausscheidungspause die Keime im Blute noch circuliren. Die positiven Cultur-Resultate der aus den Nierenvenen entnommenen Blutproben beweisen, dass die injicirten Keime mit dem Blute in die Nieren eindringen, und trotzdem werden sie nicht immer mit dem Harne ausgeschieden. Um zu ermitteln, durch welche Momente diese Ausscheidungspause bedingt wird, habe ich mich zum Studium dieser Periode gewendet.

Das erste Ausscheidungshinderniss, an welches hier zu denken war, ist der Umstand, dass die in die Blutbahn eingeführten Keime eine gewisse Zeit nach der Injection nicht mehr als freie Körper im Blute kreisen, sondern in Phagocyten eingeschlossen sein können. In vielen Versuchen habe ich speciell darauf das Blut mikroskopisch untersucht. Bei der grossen Verdünnung der Bacterien im Blute, wie es in den meisten Versuchen der Fall war, war es eine ziemlich schwierige Aufgabe, die eingespritzten Keime im Blute mikroskopisch nachzuweisen. Mit Hülfe der oben angegebenen Vincent'schen Methode und bei Anfertigung einer grossen Anzahl von Präparaten in einem jeden Fall wurden aber die Schwierigkeiten überwunden. In einigen Versuchen ist es zwar überhaupt nicht gelungen, die durch Cultur nachgewiesenen Bacterien auch mikroskopisch nachzuweisen; in einer Anzahl der Versuche konnten sie aber auch durch das Mikroskop sicher nachgewiesen werden. Die Bacillen, resp. Kokken waren in den Präparaten immer sehr spärlich, sie lagen meist vereinzelt; wo sie nachzuweisen waren, waren sie immer frei. In der sehr grossen Anzahl von weissen Blutkörperchen, welche ich speciell darauf untersucht habe, habe ich in den Blutpräparaten kein einziges Mal Phagocytose nachweisen können, wie sie in ähnlichen Verhältnissen auch von anderen Forschern (Wyssokowitsch, v. Fodor, Nuttal) nicht nachgewiesen werden konnte. Ich habe nur ein einziges Mal in einem Nierenpräparat in einem in einer intercanaliculären Capillare gelegenen Leukocyten zwei Bacillen gefunden; sonst habe ich die injicirten Bacterien auch in den Nierengefässen als freie Körper angetroffen. Daraus folgt, dass eine im Blute sich einstellende Phagocytose für die Ausscheidung mit dem Harn des B. pyocyaneus und des Staph. pyog. aureus im Laufe der ersten 1—2 Stunden nach der Infection kein Hinderniss bildet.

Als ein weiteres Moment, welches die Ausscheidung der Bac-

terien durch die Niere eventuell beeinflussen könnte, waren hier die Kreislaufsverhältnisse in den Nierengefässen, besonders der Blutdruck, in Betracht zu ziehen. Die Nierengefässe besitzen zwar nach Cohnheim eine gewisse Selbständigkeit in dieser Beziehung; indem es aber in den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich war, den Blutdruck in den Nierengefässen direct zu bestimmen, musste ich mich begnügen, mir einen Einblick in die allgemeinen Kreislaufsverhältnisse zu schaffen durch Blutdruckmessungen in der Carotis.

Wie dies aus den angeführten Versuchsprotokollen ersichtlich ist, waren die dabei gewonnenen Werthe verhältnissmässig niedrig. Dieser Umstand ist auf die lange Dauer der Versuche zu beziehen. Die bei ähnlichen Versuchen auszuführenden Operationen nehmen eine gewisse Zeit in Anspruch, so dass das Thier noch vor Beginn des eigentlichen Versuches eine Zeit lang auf dem Secirbrett aufgespannt ist; in solchen Verhältnissen ist ein Sinken des Blutdruckes fast unvermeidlich. In meinen Versuchen waren die Thiere, wie gesagt, meist nicht narkotisirt; sind sie aber narkotisirt, so stellt sich ebenfalls bei längerer Dauer des Versuches ein Sinken des Blutdruckes ein. Es soll aber hervorgehoben werden, dass in meinen Versuchen das Sinken des Blutdruckes noch vor Beginn des eigentlichen Versuches, während der Vorbereitung zu demselben eintrat, und dass während des eigentlichen Versuches, also in der Zeit, in welcher die Infection erzeugt und die Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren studirt wurde, der Blutdruck annähernd constant blieb, mit Ausnahme der Versuche, in welchem mit Absicht Schwankungen in der Höhe des Blutdruckes künstlich hervorgerufen wurden.

In einigen Versuchen wurde eine Steigerung des Blutdruckes vermittelst Suffocation oder durch Infusion von warmer Traubenzucker- oder physiologischer Kochsalzlösung erzeugt. So wurde im Versuche 17, der in der Carotis gemessene Blutdruck durch Suffocation von 132 auf 194 und von 130 auf 229 mm Hg gesteigert; im Versuch 8 wurde der Blutdruck durch eine Infusion von Traubenzuckerlösung von 98 auf 127, im Versuch 9 von 120 auf 135, im Versuch 29 durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung von 84 auf 132 gesteigert; in allen diesen Versuchen hat die sowohl durch Contraction der Gefässe, als auch die durch eine stärkere Füllung derselben bedingte Steigerung des Blutdruckes auf die Ausscheidung durch die Nieren der im Blute frei circulirenden Keime nicht den geringsten Einfluss gehabt.

Um bei einem und demselben Thiere in beiden Nieren verschiedene Kreislaufverhältnisse zu schaffen, habe ich in 2 Versuchen den N. splanchnicus auf der einen Seite durchschnitten (Versuche 19, 20). In beiden Versuchen sind vor der Durchschneidung des genannten Nerven die Bacterien nur durch die eine Niere ausgeschieden worden, und zwar durch die auf der dem zu durchschneidenden Nerven entsprechenden Seite gelegene Niere. Die Durchschneidung des Nerven wurde in der Ausscheidungspause ausgeführt. Nach der Durchschneidung des N. splanchnicus hat sich die Diurese auf der entsprechenden Seite gesteigert.

Nach der während einer Ausscheidungspause ausgeführten Durchschneidung des N. splanchnicus wurden die im Blute circulirenden Bacterien durch die auf der entsprechenden Seite gelegene Niere ebenso wenig ausgeschieden, wie dies unmittelbar vor der Durchschneidung des genannten Nerven der Fall war; offenbar war die Ausscheidung der Bacterien durch die andere Niere durch den genannten Eingriff gar nicht beeinflusst.

In einem dieser Versuche (20) habe ich das periphere Ende des durchschnittenen N. splanchnicus mit einem schwachen Inductionsstrome gereizt; die Diurese ist auf der entsprechenden Seite gesunken; auf die Ausscheidung der Bacterien durch die gleichseitige Niere blieb die Reizung des N. splanchnicus ohne Einfluss.

In einem Versuche (22) habe ich vor der Injection der Bacterien in die Blutbahn alle zur linken Niere gehenden Nerven durchtrennt. Dementsprechend wurde die Diurese stärker links, als rechts (R. 1½ Tr., L. 4 Tr. in 1 Min.) Die injicirten Keime wurden nur durch die rechte Niere während einer kurzen Zeit ausgeschieden.

Um eine noch grössere Differenz in den Kreislaufsverhältnissen der beiden Nieren hervorzurufen, habe ich in 2 Versuchen an chloralisirten Thieren (Versuche 24, 25) nach Entnervung einer Niere das verlängerte Mark mit einem schwachen Inductionsstrome gereizt. Das Resultat dieser Experimente ist ebenfalls negativ ausgefallen. Die Bacterien gingen in diesen Versuchen mit grösseren oder geringeren Unterbrechungen durch die beiden Nieren durch, und es liess sich kein Unterschied im diesbezüglichen Verhalten der beiden Nieren, deren Kreislaufverhältnisse so verschieden waren, nachweisen.

Aus allen betreffenden Versuchen glaube ich den Schluss ziehen zu dürfen, dass weder eine Contraction der Nierengefässe, welche eine Steigerung des Blutdruckes in denselben bedingt, noch eine Erweiterung der genannten Gefässe, von einer stärkeren Durchströmung der Niere und von Polyurie begleitet, auf die Ausscheidung durch die Niere der im Blute frei kreisenden Bacterien einen nachweisbaren Einfluss ausübt.

Was die Polyurie anbetrifft, so findet man eine Bestätigung dieses Ergebnisses in weiteren Versuchen, in welchen ich die Wirkung einiger Diuretica auf die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere untersucht habe. Biedl und Kraus, welche in der Mehrzahl ihrer Experimente den Versuchsthieren eine 5—10 proc. Traubenzuckerlösung infundirt haben, meist um die die Harnabsonderung beeinträchtigende Curarewirkung zu bekämpfen, sind zum Schlusse gelangt, dass die durch die Traubenzuckerlösung hervorgerufene active Hyperämie der Niere die Ausscheidung der Bacterien durch dieses Organ begünstigt. Wie gesagt, haben die genannten Forscher mit grösseren Mengen von Bacterien experimentirt, als ich es gethan habe; die Traubenzuckerinfusion wurde dabei meistens von vornherein noch vor Entnahme der Harnproben ausgeführt.

In einer Anzahl von Versuchen habe ich die Einwirkung der durch Infusion von Traubenzuckerlösung verursachten Steigerung der Diurese auf die Ausscheidung der Bacterien durch die Niere studirt. In einem Theile dieser Versuche wurde die Traubenzuckerlösung noch vor der Injection der Bacterien in die Blutbahn infundirt und eine starke Diurese während des ganzen Versuches, eventuell durch nachträgliche Infusionen unterhalten. (Versuche 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 16, 18). In einigen dieser Versuche (4, 5, 10) wurden zwar die Bacterien während des ganzen Experimentes durch die Nieren ausgeschieden; in anderen Versuchen aber (9, 11) hat die Steigerung der Diurese die Ausscheidung der Bacterien mit dem Harn gar nicht befördert, und in zwei Versuchen (10 und 12) ist es trotz der während des ganzen Versuches unterhaltenen starken Diurese überhaupt zu keiner Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren gekommen. Die geringe Menge der injicirten Keime kann hier nicht angeschuldigt werden, weil in anderen Experimenten nach Injection von gleichen oder noch geringeren Mengen von Bacterien dieselben schon bei normaler Diurese durch die Niere ausgeschieden wurden. Dass die durch Infusion von Traubenzucker bedingte Steigerung der Diurese für die Ausscheidung der Bacterien durch die

Niere belanglos ist, ist am besten aus solchen Versuchen ersichtlich, in welchen die Infusion in einer Versuchsperiode gemacht wurde, in welcher noch Bacterien frei in der Blutbahn kreisten, durch die Nieren aber nicht mehr ausgeschieden wurden (Versuche 6, 9), oder aus solchen Versuchen, in welchen die im Blute kreisenden Keime vor der Infusion durch die Niere überhaupt nicht ausgeschieden wurden. In diesen Versuchen hat die Traubenzuckerinfusion auf die Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren nicht den geringsten Einfluss gehabt. Auch einige Versuche von Biedl und Kraus (Versuch 3, 4, 5 für die linke Niere, besonders aber Versuch 7) scheinen in demselben Sinne zu sprechen.

Meine diesbezüglichen Untersuchungen lassen mich zum Schlusse gelangen, dass bei einem mässigen Keimgehalt des Blutes eine durch Infusion von Traubenzuckerlösung erzeugte Steigerung der Diurese die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere nicht befördert.

In 4 Versuchen (10, 11, 12, 13) habe ich den Einfluss der Coffeïndiurese auf die Ausscheidung von Bacterien durch die Niere studirt. Das Coffeïn ist, wie es schon v. Schröder gezeigt hat, ein schlechtes Diureticum für Hunde, besonders wenn die durch die Coffeïnwirkung hervorgerufene Erregung des vasomotorischen Centrums durch Chloral oder ein ähnlich wirkendes Narcoticum nicht aufgehoben wird. Die diuretische Wirkung des Coffeïns beruht nach v. Schröder auf Anregung der Thätigkeit der Nierenepithelien, nach Sobierański kommt die Coffeïndiurese durch Lähmung der Resorptionsfähigkeit der gewundenen Harnkanälchen zu Stande. Die das Auftreten der Coffeïndiurese hindernde Erregung des vasomotorischen Centrums hängt aber von der Erregbarkeit desselben ab, welche bei verschiedenen Individuen verschieden stark ist. Zufällig bin ich in 2 Versuchen auf Hunde gestossen, bei welchen, trotzdem sie nicht chloralisirt waren, der diuretische Effect der Coffeïninjection deutlich hervorgetreten waren.

	Vor der Coffeïn-Inj.	Nach der Coffeïn-Inj.
Versuch 10.	Rechts 2 Tropf. in 1 Min.	Rechts 5 Tropf. in 1 Min.
	Links 1 = = 1 =	Links 5 = = 1 =
Versuch 12.	Rechts 3 = = 1 =	Rechts 6 = = 1 =
	Links $1\frac{1}{2}$ = = 1 =	Links 5 = = 1 =

In beiden Versuchen sind vor der Coffeïninjection keine Bacterien durch die Niere ausgeschieden worden. Nach der Coffeïninjection bei gesteigerter Diurese wurden sie ebenfalls nicht ausgeschieden. Die Coffeïndiurese befördert also nicht die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren.

Dasselbe gilt auch für das Theobrominum natrobenzoicum, dessen Wirkung ich in einem Versuche (28) an einem chloralisirten Thiere untersucht habe. Es war ebenfalls ein Versuch, in welchem die im Blute kreisenden Keime vor der Theobromininjection durch die Nieren nicht ausgeschieden wurden. Nach der Theobromininjection stellte sich eine leichte Blutdrucksteigerung und eine Vermehrung der Harnabsonderung ein; die Bacterien wurden dabei ebensowenig ausgeschieden, wie es vor der Theobromininjection der Fall war.

Schliesslich habe ich in 3 Experimenten (21, 27, 29) den Einfluss einer intravenösen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung auf die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren studirt. In einem dieser Versuche (27) wurde eine starke Diurese durch wiederholte Infusionen während der Dauer des ganzen Versuches unterhalten; die Bacterien wurden in diesem Versuche durch die linke Niere mit grossen Unterbrechungen ausgeschieden; im Harne der rechten Niere sind sie ein einziges Mal am Anfange des Versuches, 5 Minuten nach der Infection erschienen, worauf eine längere Pause in der Ausscheidung der Bacterien durch diese Niere folgte. In dem zweiten Versuche (Nr. 29) wurden vor der Kochsalzinfusion die Bacterien durch die rechte Niere gar nicht ausgeschieden, im Harn der linken Niere sind sie ein einziges Mal, 9 Minuten nach der Injection, erschienen, worauf eine längere Pause in der Ausscheidung von Bacterien eingetreten war. Die während dieser Pause ausgeführte Infusion von 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung übte nicht den geringsten Einfluss auf die Ausscheidung der Bacterien aus. Im dritten Versuche (21) wurden nach Einführung einer verhältnissmässig grossen Menge von Bacterien in die Blutbahn (0,1 einer 2tägigen Agarcultur von B. pyocyaneus) dieselben durch beide Nieren (durch die linke Niere mit einer einzigen Unterbrechung) ausgeschieden. Nach Infusion von 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung stellten sich Unterbrechungen in der Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren ein. Aus diesen Versuchen darf wohl der Schluss gezogen werden, dass die mit physiologischer Kochsalzlösung erzeugte „Durchspülung“ des Körpers, welche als ein gutes Bekämpfungsmittel der Sepsis angesehen wird, die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren nicht befördert. Die günstige Wirkung der Infusion ist hier vor Allem auf die Verdünnung und die vermehrte Ausscheidung der im Körper angehäuften Toxine zu beziehen.

Auf Grund aller angeführten Experimente gelangt man also zum

allgemeinen Schluss, dass die sowohl auf physiologischem (Durchschneidung des N. splanchnicus, Entnervung einer Niere), wie auch auf pharmakologischem Wege (Traubenzucker, Coffeïn, Theobromin, Kochsalzinfusion) erzeugte Steigerung der Diurese die Ausscheidung durch die Niere der im Blute kreisenden Keime nicht begünstigt.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren weder mit den Kreislaufsverhältnissen in der Niere, noch mit der Diurese in einem nachweisbaren Zusammenhange stehen; aus denselben Untersuchungen geht aber gleichzeitig hervor, dass der genannte Ausscheidungsprocess mit einem Factor in Zusammenhang steht, nämlich mit der Menge der im Blute circulirenden Keime. Besonders deutlich geht dies aus solchen Versuchen hervor, in welchen zum wiederholten Male Bacterien in die Blutbahn eingeführt worden sind (Versuche 11, 14, 23, 26).

Wie gesagt, sinkt nach intravenöser Injection von Bacterien die Zahl derselben im Blute ziemlich rasch schon während der ersten Stunde nach der Injection. Andererseits beginnt die Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren meistens schon sehr bald nach der Infection. Wurde nur eine relativ geringe Menge von Bacterien in die Blutbahn eingeführt, so stellt sich bald nach dem Beginn der Ausscheidung eine Pause in diesem Processe ein, obwohl im Blute noch eine Anzahl von Keimen kreist. Wird nun während dieser Ausscheidungspause eine erneuerte Injection von Bacterien gemacht, so erscheinen dieselben bald darauf im Harne, besonders wenn die Menge der zum zweiten Male eingeführten Bacterien eine verhältnissmässig grosse war. So wurde im Versuch 11 die für die linke Niere eingetretene Ausscheidungspause durch eine wiederholte Injection von Bacterien unterbrochen und die Bacterien zur Ausscheidung durch die genannte Niere gebracht. Im Versuch 14, in welchem durch die linke Niere nach der ersten Infection überhaupt keine Becterien ausgeschieden wurden, erschienen sie im Harn derselben Niere in 5 Minuten nach einer wiederholten Infection von Bacterien. Im Versuch 23 war nach der ersten Injection eine Pause in der Ausscheidung der Bacterien durch die rechte Niere eingetreten; nach erneuerter Injection einer grösseren Menge von Bacterien (0,75 einer 2 tgl. Agarcult. v. B. pyocyaneus) begann die Ausscheidung wieder. Ein ähnliches Ergebniss hat der Versuch 26 für die linke Niere geliefert.

Wenn hier von einem Zusammenhange der Ausscheidung der Bac-

terien durch die Niere mit der Menge der im Blute circulirenden Keime gesprochen wird, so wird darunter nicht die absolute, sondern eine relative Menge verstanden. Dies geht schon aus der Thatsache hervor, dass nach Einführung gleicher Theile einer und derselben Cultur in die Blutbahn zwei annähernd gleich grosser gesunder Thiere die Ausscheidung der Bacterien durch die Nieren bei beiden Thieren wesentlich verschieden verlaufen kann. Es treten hier individuelle Unterschiede zu Tage, welche nicht nur unter einzelnen Thieren, aber auch unter den beiden Nieren eines und desselben Thieres verhältnissmässig häufig vorkommen.

Auf Grund vorliegender Untersuchungen habe ich mir die Vorstellung gemacht, dass nach Beginn der Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren für eine jede Niere ein Minimum der im Blute kreisenden Bacterien nothwendig ist, damit die Ausscheidung durch die betreffende Niere weiter erfolge: fällt mit dem Laufe der Zeit die Zahl der im Blute kreisenden Keime unter dieses Minimum, so stockt auch die Ausscheidung der Bacterien; steigt sie, wie etwa durch eine erneuerte Infection, über dieses Minimum, dann beginnt von Neuem die Ausscheidung der Keime durch die betreffende Niere. Offenbar beruht dies Verhalten des genannten Ausscheidungsprocesses auf tiefer liegenden physikalischen Gründen, dieselben sind aber zur Zeit noch nicht zu eruiren. Jedenfalls wird nur ein Theil der im Blute kreisenden Bacterien durch die Nieren ausgeschieden; ein anderer Theil derselben kann noch, bevor die Keime in den inneren Organen abgelagert werden, in dem Blute als freie Körper eine Zeit lang circuliren, ohne durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Der Organismus entledigt sich also mit dem Harne nur eines Theiles der im Blute circulirenden Bacterien, gewissermaassen nur eines Ueberschusses an Keimen, welche die Blutinfection verursachen. Daraus geht aber hervor, dass die Ausscheidung von Bacterien durch die Nieren für den Infectionsprocess nur eine geringe Bedeutung haben kann, um desto mehr, als das einzige Moment, welches den genannten Ausscheidungsprocess zu begünstigen schien, und dessen Auftreten auch künstlich hervorgerufen werden kann, nämlich eine Steigerung der Diurese, sich hier als machtlos erweist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem Director des Instituts für allgemeine und experimentelle Pathologie in Krakau, Herrn Professor Dr. Gluzinski, welcher mir die Mittel des unter seiner

Leitung stehenden Instituts gütigst zur Verfügung stellte, meinen innigsten Dank an dieser Stelle auszusprechen.

Krakau, Februar 1897.

Litteraturverzeichniss.

Arnstein, Bemerkungen über Melanämie und Melanose. Virchow's Archiv. Bd. I. 1874. — Baumgarten, Path. Mycologie. Bd. II., citirt nach Biedl und Kraus. — Bernabei, Sull passagio nei germi pathogeni nella bile e nel contento enterico. Atti della R. Accademia medica di Roma 1890. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Biedl und Kraus, Ueber die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. 1896. Centralblatt für innere Medicin. 1896. — Bouchard, Revue de médecine 1881. I. p. 671, citirt nach Neumann. — Berlioz, Citirt nach Pernice und Scagliosi. — Birch-Hirschfeld, Verhandlungen der Naturforscher zu Bremen 1890, citirt nach Biedl und Kraus. — Brunner, Ueber Ausscheidung pathogener Mikroorganismen durch den Schweiss. Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 21. — Boccardi. Sulla permeabilita del glomerulo malpighiano al bacillus anthracis. Riform. med. 1888. No. 131, 132. Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1888. Bd. IV. S. 104. — Buchner, Beiträge zur Kenntniss des Neapeler Cholerabcillus und einiger demselben nahestehender Spaltpilze. Archiv f. Hygiene. Bd. IV. Heft 3 und 4. 1885. — Cavazzani, Ueber die Absonderung der Bacterien durch die Nieren. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. IV. II. 1893. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Chamberland und Moussous, Charbon bactéridien. Passage des bactéridies charbonneuses dans le lait des animaux atteints du charbon. Ann. de med. véterin 1884. p. 62 und Zeitschr. f. Mikroskopie und Fleischbeschau. 1884. S. 126. — Chamberland und Roux, Dasselbe. Annales belges. 1884. p. 62. Referirt in Virchow-Hirsch's Jahresber. 1884. I. S. 576. — Chiari, Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis. Mittheilungen aus d. XI. internation. med. Congress in Rom. Ref. Sanarelli in Centralbl. f. Bacter. u Paras. 1894. Bd. XV. S. 648. — Chvostek, Ueber die Verwerthbarkeit bacteriologischer Blut- und Harnbefunde für die Aetiologie der Infectionskrankheiten. Wiener klinische Wochenschr. 1895. Nr. 26. — Chvostek und Egger, Zur Frage der Verwerthbarkeit bacteriologischer Harnbefunde für Schlüsse auf die Aetiologie der Erkrankungen. Wiener klin. Wochenschrift 1896. Nr. 30. — Charrin, Citirt nach Pernice und Scagliosi. — Cohn und Neumann, Ueber den Keimgehalt der Frauenmilch. Virchow's Arch. Bd. CXXVI. 1891. — Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. 1882. — Doyen, Citirt nach Pernice und Scagliosi. — Dupré, Citirt nach Chiari. — v. Eiselsberg, Nachweis von Eiterkokken im Schweiss eines Pyämischen. Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 23. — Emmerich, Untersuchungen über die Pilze der Cholera Asiatica. Archiv f. Hyg. Bd. III. 1885. Fortschritte der Med. 1885. S. 653, citirt nach Ribbert. — Enriquez, Recherches bactériologiques sur l'urine normale. La sem. méd. 1891. No. 57. — Escherich, Bacteriologische Untersuchungen über Frauenmilch. Fortschritte der Medicin. 1885. Nr. 8. Ref. in Baumgarten's Jahresberichte. 1885. S. 34. — Faulhaber, Ueber das Vorkommen von Bacterien in den Nieren bei acuten Infectionskrankheiten. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie. Bd. X. 1891. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. Bd. X. 1891. — Flügge, Citirt nach Biedl und Kraus. — v. Fodor, Bacterien im Blute lebender Thiere. Archiv f. Hyg. Bd. IV. 1886. Neuere Versuche mit Injection von Bacterien in die Venen. Deutsche med. Wochenschr. 1886. S. 617. Die Fähigkeit des Blutes Bacterien zu vernichten. Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 34. — Franz, Ueber die Bacterien der normalen männlichen Urethra und deren Einfluss auf den Keimgehalt des normalen Harnes. Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 28. — Gärtner, Versuch der praktischen Verwerthung des Nachweises von Eiterkokken im Schweisse Septischer. Centr. f. Gynäk. 1891. Nr. 40. — Gärtner, Allgemeine Pathologie

der Harnsecretion in Stricker's Vorlesungen über allgem. u. exp. Path. Wien 1883. — Geisler, Ueber Ausscheidung der Typhusbacillen durch den Schweiss. Wratsch 1893. Nr. 8. Ref. im Centr. f. Bact. u. Parasit. 1893. Bd. XIII. — Gilbert und Girode, Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. La sem. méd. 1890. Nr. 58, cicirt nach Sittmmann. — Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten mit experimentellen Untersuchungen über die durch sie bedingten Krankheiten. Virchow's Archiv. Bd. LXX. 1877. — Grützner, Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. XI, citirt nach v. Schröder und Gärtner. — Guarnieri, Bullet. della Accademia med. di Roma. 1886. No. 6, citirt nach Ribbert. — Gross, Citirt nach Lubarsch u. Ostertag. — Hering, Zur Lehre vom Leben der Blutzellen. Sitzungsber. d. k. k. Acad. d. Wiss. in Wien. Naturw. Kl. II. Abth. Bd. LVII. 1868. — Hinze und Lubarsch, Ausscheidung von Spaltpilzen aus dem Thierkörper. In Lubarsch und Ostertag's Ergebnissen d. allg. Aetiologie. I. Abth. Wiesbaden 1896. — Hoffmann, Zeitschrift f. Biologie. Bd. VIII, citirt nach Biedl und Kraus. — Hoffmann und Langerhans, Ueber den Verbleib des in die Circulatiou eingeführten Zinnobers. Virchow's Archiv. Bd. XLVIII. 1869. — Hoyer, Citirt nach Arnstein. — Hueppe, Fortschritte der Medicin. 1886. S. 447, citirt nach Lubarsch und Ostertag, Berliner klinische Wochenschrift. 1886. Nr. 48. — Jadkewitsch, Citirt nach Pernice und Scagliosi. — Kannenberg, Citirt nach Ribbert. — Kraus, Zeitschr. f. Heilk. 1896. S. 117. — Kremiansky, Cit. nach Arnstein. — Kruse, Ausscheidung der Infectionserreger und ihrer Producte. In Flügge's „Die Mikroorganismen". Leipzig. 1896. S. 378. — Konjajeff O bakterijnom poraschenii potschek pri briuschnom tifie. Jeschenicdielnaja Klin. gazeta 1888 (russisch). Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. Bd. VI. 1889. — Leloir, Les pyodermites. Journ. des malad. cut. et syph. Juli 1893. Citirt nach Sittmann. — Létienne, Recherches bactériologiques sur la bile humaine. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1891. No. 6. — Loeffler, Mitth. d. K. Reichs-Gesundheitsamtes. Bd. II. Citirt nach Ribbert. — Lydtin und Schottelius, Der Rothlauf der Schweine. Monographie. 1885. Citirt nach Ribbert. — Longard, Ueber die Identität der Staphylokokken, welche in der Milch und acuten Abscessen vorkommen. Arbeiten aus d. path Inst. zu München. Stuttgart 1886. Ref. in Baumgarten's Jahresb. 1886. — Maas, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XII. — Maslowsky, citirt nach Arnstein. — Meyer, Ueber Ausscheidungstuberculose der Nieren. Virchow's Archiv. Bd. CXLI. 1895. — Nannotti und Baciochi, Ricerche intorno ai microorganismi ed alla tossicita delle urine negli individui affetti da processi suppurativi. Rif. med. 1892. Ref. in Baumgarten's Jahresb. Bd. VIII. 1892. — Nauwerck, Beiträge von Ziegler und Nauwerck. Bd. I, citirt nach Ribbert. — Neumann, Ueber die diagnostische Bedeutung der bacteriologischen Urinuntersuchung bei inneren Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 7—9. — Nuttal, Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. IV. 1888. — Orth, Ueber die Ausscheidung abnormer körperlicher Bestandtheile des Blutes durch die Niere. Verhandl. d. Gesellsch. d. Naturf. u. Aerzte in Bremen 1890. Citirt nach Sittmann. — Passet, Ueber Mikroorganismen der eitrigen Zellgewebsentzündung des Menschen. Fortschr. d. Med. 1885. — Untersuchungen über die eitrige Phlegmone des Menschen. Berlin 1885. Ref. in Baumgarten's Jahresb. 1885. — Pampoukis, Arch. de phys. norm. et path., citirt nach Ribbert. — Pernice und Pollacci, Intorno alla influenza dalla secrezione urinaria sulla evoluzione della malattie infective. La Rif. med. 1891, citirt nach Sittmann. — Pernice und Scagliosi, Ueber die Ausscheidung der Bacterien aus dem Organismus. Deutsche med. Wochenschrift. 1892. Nr. 34. — Philipowicz, Ueber das Auftreten pathogener Mikroorganigsmen im Harn. Wien. med. Blätter. 1885. Ref. in Baumgarten's Jahresb. 1885. — Ponfick, Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchow's Archiv. Bd. XLVIII. 1869. — Preto, Stafilococcoemia da furunculosi con ascessi metastatici. Guarigione. Contributo alle vie d'eliminazione dall' organismo dello stafilococco piogeno aureo. La Rif. med. 1892. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. 1892. Bd. XI. — Queirolo, Die Bedeutung der Schweissabsonderung bei den acuten Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1888. Nr. 48. — Rademaker, Citirt nach Preto und Scagliosi. — Rénon, Passage du mycélium de l'aspergillus fumigatus dans les urines au cours de l'aspergillose.

La sem. méd. 1896. No. 26. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. 1896. Nr. 16/17. — Ribbert, Ueber unsere jetzigen Kenntnisse von der Erkrankung der Nieren bei Infectionskrankeiten. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 39. — Deutsche med. Wochenschr. 1884. S. 682. — Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 31. — Beiträge zur Localisation der Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1885. Nr. 42. — Reitz, Ueber die passiven Wanderungen von Zinnoberkörnchen durch den thierischen Organismus. Sitzungsber. d. k. k. Acad. d. Wiss. in Wien. Math. Naturw. Kl. Abth. II. Bd. LVII. 1868. — Rogowitsch, Ziegler's Beiträge, Bd. IV. S. 299, citirt nach Ribbert. — Ringel, Ueber den Keimgehalt der Frauenmilch. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 27. Ref. im Centr. f. Bact. u. Parasit. 1893. Bd. XIV. — Roehrig, Berichte d. sächsischen Gesellsch. d. Wiss. Bd. XXVI, citirt nach Biedl und Kraus. — Rütimeyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. 1881. — Seitz, Bacteriologische Studien zur Typhus-Aetiologie. München 1886. Fortschr. d. Med. 1886. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Senger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX, citirt nach Ribbert. — v. Schroeder, Ueber die Wirkung des Coffeïns als Diureticum. Achiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. 1887. — Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. 1888. — Schweizer, Ueber das Durchgehen von Bacillen durch die Nieren. Virchow's Archiv. Bd. CX. 1887. — Sherrington, Experiments on the escape of bacteria with the secretions. Journ. of path. and bacter. 1893. Februar. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. 1893. Bd. XIII. — Severi, Del eliminazione dell bacillo tuberculare par la pelle. Boll. delle Sc. med. di Siena. 1885. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Siebel, Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Bluthahn. Virchow's Archiv. Bd. CIV. 1886. — Sittmann, Bacterioskopische Blutuntersuchungen nebst experimentellen Untersuchungen über die Ausscheidung der Staphylokokken durch die Nieren. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LIII. 1894. — Ein Fall von acuter Rotzinfection beim Menschen. Ann. d. Münch. städt. Krankenhäuser. Bd. VI. 1892. — Slaviansky, Experimentelle Beiträge zur Pneumokoniotis-Lehre. Virchow's Archiv. Bd. XLVIII. 1869. — Sobierański, O czynności nerek i działaniu środków moczopędnych (polnisch). Separat-Abdruck. Warschau 1895. — Stenico, Di uno caso di stafilococcaemia e dei benefici effetti delle injezioni intravenose di chinina. Lo sperimentale. 1892. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Sudakow, Ueber die Ausscheidung von pathogenen Mikroorganismen durch den Schweiss. Wratsch 1893. Nr. 8. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. Bd. XIII. 1893. — Tizzoni, Contributo allo studio delle vie d'eliminazione d'all organismo dello stafilococco piogeno aureo. La Rif. med. Citirt nach Lubarsch und Ostertag. — Trambusti und Maffucci, Sull eliminazione dei virus dall organismo animale. Rivista internaz. di med. e chir. 1886. No. 9 u. 10. Ref. in Baumgarten's Jahresb. 1886. Bd. II. — Traube und Gscheidlen, Ueber Fäulniss und den Widerstand der lebenden Organismen gegen dieselbe. Sitzungsber. d. schlesischen Gesellsch. f. vaterl. Cultur. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Nr. 37. Ref. in Virchow-Hirsch Jahresb. 1874. I. S. 356. — Vincent, Nouvelle méthode de coloration des microorganismes dans le sang. Gaz. méd. de Paris. 1894. No. 25. Soc. de biol. jouin 1894. Ref. in Centr. f. Bact. u. Paras. 1894. Nr. 11. — Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XI. 1879. — Wyssokowitsch, Ueber die Schicksale der ins Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. I. 1886.

V.

Aus dem Laboratorium der med. Klinik in Strassburg i. Els.

Der Zuckerverbrauch im Diabetes mellitus des Vogels nach Pankreasexstirpation.

Von

Dr. med. W. Kausch,

Privatdocent und I. Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 1 Curve.)

Die vorliegende Arbeit bringt die Fortsetzung meine vor Kurzem veröffentlichten Untersuchungen über den Pankreasdiabetes [1]) der Vögel. Diese Untersuchungen wurden, wie daselbst angegeben, ausgeführt, um später das Verhalten der Vögel bei Fehlen von Pankreas und Leber zu beobachten.

Man kennt drei Wege, um den Verbrauch des Zuckers im Organismus nachzuweisen. Das einfachste Verfahren ist, den im Körper producirten, resp. in ihn eingeführten Zucker mit dem ausgeführten zu vergleichen.

Der zweite Weg ist der Vergleich des arteriellen und venösen Blutes. Es liegen ausserordentlich zahlreiche und genaue Untersuchungen derart vor; dieselben können deshalb nur wenig befriedigende Resultate ergeben, weil die gefundenen Differenzen innerhalb der Fehlergrenzen der Methoden liegen.

Der dritte Weg ist der der Leberausschaltung. Bekanntlich nimmt danach der Zuckergehalt des Blutes ab. Vorausgesetzt nun, dass der Verbrauch des Blutzuckers nach der Leberexstirpation in derselben Weise wie in der Norm vor sich geht, wird man aus dem Verhalten des Blutzuckerschwundes nach Leberexstirpation einerseits bei normalen, andererseits bei diabetischen Thieren, Schlüsse über den Grad ihrer Fähigkeit, Zucker zu verbrauchen, zu ziehen berechtigt sein.

Die älteren Versuche über Leberausschaltung, wie die Mole-

1) Ueber den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänse) nach Pankreasexstirpation. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII. 1896. S. 274.



schott's [1]), der bei Fröschen mit ausgeschnittener Leber weder im Blute, noch in Muskeln, Magensaft oder Harn Zucker fand, sind methodisch anfechtbar.

Bock und Hoffmann [2]) wiesen zuerst mittelst brauchbarer Zuckerbestimmung nach, dass nach Leberausschaltung das Blut des Kaninchens sehr bald an Zucker verarmt, resp. zuckerfrei wird. Nach vielen Versuchen fanden sie zwei Methoden der Leberausschaltung am zweckmässigsten.

Nach der ersten wurde von der Bauchhöhle aus die Art. coeliaca und mesaraica mit den anliegenden Lymphgefässen unterbunden, ein Faden um die Pfortader geführt, ein Obturator mit vorn befestigter Blase dicht unter den Nierenvenen in die Vena cava inf. eingebracht, so dass seine Spitze oberhalb des Zwerchfelles in der Brusthöhle lag, und durch Wasserdruck aufgeblasen, die V. cava dicht über und unter der eröffneten Stelle zugebunden, die Porta zugeschnürt. Die Thiere lebten 2—50 Minuten nach der Operation (16 Versuche); der Blutzuckergehalt nahm rapid ab, nach 44 Min. war keine Spur Zucker mehr im Blute.

Bei der 2. Methode wurde die Aorta und der Ductus thoracicus mit den Nerv. splanch. zusammen dicht vor dem Abgang der Art. coel. zugeschnürt, darauf ein Faden um die Porta geführt und weiter genau wie oben verfahren. Die Thiere lebten jetzt 35—95 Minuten (13 Versuche); der Blutzucker nahm etwas langsamer ab, war erst nach 79 Minuten verschwunden. Die Abnahme des Blutzuckers blieb aus, wenn bei diesem Verfahren der Duct. thor. offen blieb; gleichgültig war es, ob die N. splanch. mitgefasst wurden oder nicht.

Bock und Hoffmann wiesen dann weiter durch solche Leberausschaltungen nach [3]), dass bei dem durch Curare und durch Zuckerstich erzeugten Diabetes eine Störung im Zuckerverbrauch nicht in Betracht kommt: sie injicirten Thieren Curare sofort nach der Leberausschaltung oder eine Stunde vor derselben und fanden 1½ bis 2 Stunden nach der Ausschaltung keinen oder nur Spuren von Zucker, allerdings im Herzblut des todten Thieres. Der Zuckergehalt des Blutes war übrigens 1 Stunde nach alleiniger Curareinjection nicht deutlich vermehrt.

Wurde der Zuckerstich ausgeführt und 1—2 Stunden danach die Leber ausgeschaltet, so zeigte das Blut kurz vor der Ausschal-

---

1) Arch. f. physiolog. Heilkunde von Vierordt. 1852. Bd. XI. S. 479.

2) C. Bock u. F. Albin Hoffmann. Experimental-Studien über Diabetes. Berlin 1874.

3) l. c. S. 52.

tung einen deutlich vermehrten Zuckergehalt, bis 0,24 Proc.; 40 bis 90 Min. danach enthielt das Herzblut in 6 Fällen erheblich weniger Zucker (um $^1/_3$—$^1/_2$), in 2 Fällen trat keine Verminderung ein.

Seegen[1]) hat drei Versuche über Leberausschaltung an Hunden angestellt. Er curarisirte sie, entnahm aus einer Carotis Blut, unterband die Aorta vom vorletzten Intercostalraum links, die V. cava vom sechsten rechts aus — eine Methode, welche für die Unterbindung der V. cava Bock und Hoffmann bereits anwandten[2]), aber fallen liessen, weil sie keinen Vortheil, hingegen den Nachtheil der künstlichen Respiration bietet.

Seegen fand im ersten Falle in 70 Min. eine Blutzuckerabnahme von 0,146 auf 0,04; im 2. in 30 Min. von 0,136 auf 0,067; im 3. in 40 Min. von 0,230 auf 0,16; in weiteren 60 Min. auf 0,12 Proc. Seegen betrachtet seine curarisirten Hunde als normale, was in Anbetracht des Curare-Diabetes nicht ohne Weiteres angeht. Der hohe Blutzuckerwert 0,230 Proc. in Fall 3, der auch Seegen auffiel, dürfte doch wohl auf die Curareeingabe zu beziehen sein.

Tangl und Harley[3]) untersuchten bei Hunden den Zuckergehalt des Blutes nach Unterbindung der 3 Darmarterien, angeregt durch Slosse's[4]) Experimente, der fand, dass nach deren Unterbindung die im Urin ausgeschiedene Harnstoffmenge stark sinkt und die Leber an Glykogen verarmt.

Sie entnahmen Blut aus der Carotis kurz vor der Unterbindung, zum 2. Male vor dem Tode, der meist nach 5—7 Stunden erfolgte. Der Zuckergehalt des Blutes nahm in den 5 Versuchen ziemlich schnell und stark ab: von 0,05 Proc. auf 0,004 Proc.; von 0,145 auf 0,059; von 0,032 auf 0,007; von 0,042 auf 0,024; von 0,044 auf 0,015. Tangl und Harley heben besonders hervor, dass also auch bei unvollständiger Leberausschaltung der Zuckergehalt des Blutes vermindert wird, während Bock und Hoffmann ihrerseits angaben, wenn sie nur wenig von ihrer Methode abwichen, z. B. den Obturator nicht einlegten, sei die Abnahme des Blutzuckers ausgeblieben.

Es ist Tangl und Harley gelungen, noch sehr geringe Zuckermengen nachzuweisen, bis zu 0,004 Proc. herab, indem sie das

1) Die Zuckerbildung im Thierkörper. Berlin 1890. S. 184.

2) l. c. S. 21.

3) Beitrag z. Physiol. d. Blutzucker. Arch. f. Physiol. v. Pflüger. 1895. Bd. 61. S. 551.

4) Der Harn nach Unterbindung der 3 Darmarterien. Dubois's Arch. 1890. S. 482.

Allihn'sche Verfahren, die Wägung des reducirten Kupfers, anwandten. Es wäre in der That ein ausserordentlicher Fortschritt, wenn sich dies Verfahren, welches für grössere Zuckermengen bekanntlich sehr geeignet ist, auch für geringere bewährte. Indess sind die Differenzen in den Blutzuckerwerthen vor der Unterbindung doch sehr auffallend: im Versuch 2 ein für Hunde etwas hoher Werth, 0,145 Proc.; in den anderen Fällen abnorm niedere Werte, bis zu 0,032 Proc. Tangl und Harley entnehmen das Blut aus der Carotis, nachdem sie die Bauchhöhle eröffnet und die Darmarterien freigelegt haben; sie vermuthen, dass dies Verfahren durch starke Abkühlung vielleicht die niederen Blutzuckerwerte verursacht habe. Doch erscheint diese Erklärung zweifelhaft. Jedenfalls ist die Brauchbarkeit der Zuckerbestimmung nach Allihn für Flüssigkeiten von solch geringem Zuckergehalt vor der Hand nicht erwiesen.

Für Vögel, nicht diabetische Gänse, hat Minkowski[1]) das Verschwinden des Zuckers aus dem Blute einige Stunden nach der Leberexstirpation bestätigt. Doch drückt sich Minkowski hierüber sehr zurückhaltend aus, weil er die Blutentziehung erst ausführte, wenn die Thiere dem Tode nahe waren, collabirten.

Hédon[2]) war der Erste, der an entpankreasten Hunden die Leberausschaltung versuchte. Er wandte Seegen's Methode an. Für normale Thiere konnte er Seegen's Resultate bestätigen. Dann schaltete er bei fünf diabetischen Hunden die Leber aus: bei einigen derselben enthielt eine Stunde danach das circulirende Blut genau ebensoviel Zucker wie vor der Unterbindung der grossen Gefässe; in einem Falle war der Blutzuckergehalt nach 50 Min. merkwürdiger Weise erheblich gestiegen.

Hédon berichtet nur ganz kurz dies Resultat seiner Versuche, so dass es unmöglich ist, dieselben einer eingehenden Kritik zu unterziehen. Die detaillirte Mittheilung seiner Experimente, die er nach Ausführung einer grösseren Zahl von Untersuchungen in Aussicht stellt, ist bisher nicht erschienen, wenigstens konnte ich sie nicht finden.

M. Kaufmann[3]) hat dann eingehende Untersuchungen über

---

1) Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXI. S. 74.

2) Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'exstirpation du pacnréas. Arch. de physiol. 1892, avril.

3) Nouvelles recherches sur la pathogénie du diabète pancréatique. Comptes rendus de l'académie des sciences 1894. Bd. 118. S. 656.

den Zuckerverbrauch bei gesunden und diabetischen Thieren angestellt.

Er tödtete die Thiere, die nüchtern waren, durch einen Schlag auf den Kopf oder machte sie unbeweglich und unempfindlich, indem er das Rückenmark vor dem Brusttheil durchschnitt. Dann wurde künstliche Athmung inscenirt. Was ersteren Eingriff betrifft, so hat Claude Bernard gezeigt, dass er Hyperglykämie und Glykosurie hervorruft, derselbe scheint sich in dieser Beziehung ebenso zu verhalten wie die Piqûre. Der Zuckerstich übt nun nach Chauveau und Kaufmann's[1]) Untersuchungen auf die Hyperglykämie entpankreaster Thiere keinen Einfluss aus, während Hédon[2]) das directe Gegentheil fand, er sah die Hyperglykämie und die Glykosurie danach erheblich steigen. Jedenfalls erscheint durch den Schlag auf den Kopf, als durch einen für den Kohlehydratstoffwechsel des diabetischen Thieres wohl nicht gleichgültigen Eingriff, die Versuchsanordnung noch weiter complicirt. Was die Rückenmarksdurchschneidung anbetrifft, so hat Claude Bernard behauptet, dass nach Durchtrennung zwischen 7. Hals- und 1. Brustwirbel der Zucker aus dem Blut schwinde. Chauveau und Kaufmann[3]) wiesen nach, dass der Zucker nur abnimmt, nicht ganz verschwindet, ferner dass dies für die Durchschneidung an jeder Stelle zwischen 4. Hals- und 7. Brustwirbel gilt; weiter zeigten sie[4]), dass diese Verminderung des Blutzuckergehaltes bei entpankreasten Thieren nicht eintritt.

Nach der Tödtung, resp. Rückenmarksdurchschneidung wurden durch ein Fenster in einem rechten Intercostalraum Aorta und Vena cava inf. zwischen Herz und Zwerchfell unterbunden. Weitere Manipulationen zur Leberausschaltung wurden hierdurch überflüssig, da bei Unterbindung der V. cava an dieser Stelle kein Lebervenenblut in den vorderen Theil des Thieres, in dem allein die Blutcirculation fortbesteht, gelangen kann.

Ich führe Kaufmann's Versuche wegen ihrer Wichtigkeit genau an. Kaufmann stellte zunächst fest, dass ein normaler Hund, der zur Zeit der Gefässunterbindung 0,1219 Proc. Zucker im Blut hatte, 70 Min. danach noch 0,05 Proc. hatte; 15 Min. nach der sofort darauf

1) Le pancréas et les centres nerveux etc. Comptes rendus de la société de biologie. 1893. p. 45.

2) Influence de la piqûre etc. chez les animeaux rendus diabétiques. Archiv de physiol. 1894, avril.

3) Sur la pathogénie du diabète etc. Comptes rendus de la soc. de biol. 1893. p. 23.

4) Comptes rendus de la soc. de biol. 1893. p. 42.

erfolgenden Lösung des Unterbindungsfaden betrug der Blutzuckergehalt 0,1724 Proc. Er berechnete daraus den Zuckerverbrauch auf 0,618 g pro Stunde und Liter Blut; besonders hebt er auch die nach Lösung der Ligatur erfolgende Zunahme des Blutzuckers hervor.

Bei 5 Hunden, denen zuvor das Pankreas exstirpirt war, wurden dann folgende Werthe gefunden:

No.	Pankreas exstirpirt vor	Blutzuckergehalt		Zeit zwischen 1. u. 2. Blutentnahme	Abnahme pro Liter und Stunde
		vor Ligatur	nach Ligatur		
1	5 Stunden	0,2174	0,1298	1 Stunde	0,876 g
2	3 Tagen	0,3450	0,2509	1 "	0,941 g
3	5 "	0,3538	0,2705	40 Minuten	1,250 g
4	3 "	0,2760	0,2300	30 "	0,920 g
5	5 "	0,3018	0,2857	42 "	0,230 g

Untersucht wurde in allen Fällen das arterielle Blut, nur in Fall 5 beide Male das venöse. Ausserdem wurde in Fall 1 ebenfalls 1 Stunde nach der Unterbindung das Blut der V. cava distal von der Ligatur untersucht und darin 0,3846 Proc. Zucker gefunden.

Kaufmann[1]) hat dann vor Kurzem noch weitere Experimente vorgenommen. Er exstirpirte einem gesunden (Versuch 1) und vier nach Pankreasexstirpation diabetischen Hunden (Versuch 2—5) in Chloroformnarkose Magen, Darm, Milz, Pankreas, Leber, letztere bis auf ziemlich grosse Stücke, welche auf der V. cava sitzen blieben und vielleicht durch Rückfluss etwas Cavablut erhielten.

Der Blutzucker nahm — die absoluten Werthe gerechnet — bei den diabetischen Thieren in nicht geringerem Grade ab, als bei dem normalen.

Dann exstirpirte er zwei normalen und einem diabetischen Hunde nur den Darm, erhielt Leber, Magen, Milz: die Abnahme des Blutzuckers blieb, wie zu erwarten war, aus. Dasselbe Resultat fand er, wenn er Magen, Milz, Pankreas herausnahm, Darm und Leber erhielt.

Schliesslich exstirpirte er (Versuch 6) noch bei einem diabetischen Hunde alles bis auf die Leber, der er die Leberarterie liess: der Blutzuckergehalt sank auch in diesem Falle stark. In den Fällen, in denen der Blutzucker schwand, fiel die Körpertemperatur, im Anus gemessen, erheblich unter die Norm.

1) De l'influence exercée par la supression partielle et totale de la fonction hépatique sur la glycémie chez les animaux normaux et diabétiques. Arch. de physiol. 1896, janv. p. 151.



Ich stelle im Folgenden die wichtigsten dieser Versuche Kaufmann's zusammen:

	Zeit der Blutentnahme			Blutzucker in Proc.	
1. a)	sofort nach der Exstirp.			0,1230	normaler Hund; Magen, Darm, Milz, Leber, Pankreas heraus.
b)	4 h. 10 m. danach			0,05	
2. a)	10 m. nach Operation			0,2222	entpankreaster Hund; dieselben Organe heraus.
b)	20 m.	=	=	0,1861	
3. a)	vor		=	0,2105	do. do.
b)	1 h. 35 m. nach		=	0,1904	
c)	3 h. 35 m.	=	=	0,1454	
4. a)	vor		=	0,3028	do. do.
b)	2 h. 15 m.	=	=	0,1904	
5. a)	vor		=	0,4210	do. do.
b)	1 h. 30 m.	=	=	0,3200	
6. a)	vor		=	0,2500	Leber und Art. hepat. erhalten; sonst Alles heraus, wie oben.
b)	2 h. — m.	=	=	0,2162	
c)	4 h. 12 m.	=	=	0,1600	

Kaufmann sah in diesen seinen Versuchen einen weiteren Beweis für seine Behauptung, dass der Verbrauch des Zuckers im Diabetes nach Pankreasexstirpation nicht gestört sei. Er war bereits früher zu dieser Ansicht gekommen, sowohl in Bezug auf den Pankreasdiabetes, als auf den Diabetes durch Schlag auf den Kopf, Zuckerstich, Rückenmarksdurchschneidung im oberen Halsmark, auf dem Wege vergleichender Blutzuckerbestimmung im arteriellen und venösen Körperblut, Versuche, die er in Gemeinschaft mit Chauveau[1]) ausgeführt hat.

So interessant und wichtig nun diese Versuche Kaufmann's auch sind, so lässt sich doch nicht leugnen, dass in ihnen, wie in allen ähnlichen, der Eingriff ein ganz enormer ist. In Kaufmann's älteren Versuchen kann man nicht gut nur von Leberausschaltung sprechen; man hat ein Stück eines Thieres mit nothdürftiger Herzaction für kurze Zeit, künstlicher Athmung, ohne Leber, Pankreas, Niere, Milz u. s. w, in den letzten Versuchen blieben die Nieren anscheinend erhalten, doch weiss man nicht, ob der Zucker, der aus

1) La dépense glycosique etc. Comptes rendus de l'acad. d. sciences. 1893. Bd. 116. p. 297.

Comptes rendus de la soc. de biol. 1893. p. 17.

dem Blut verschwindet, nicht zum Theil wenigstens durch die Niere ausgeschieden wird, da über den Urin Angaben fehlen.

Ferner berücksichtigt Kaufmann nicht, dass er bei den späteren Experimenten mit Leberausschaltung bei normalen Thieren meist auch das Pankreas ausschaltet; wenn nun bei kurzer Versuchsdauer (etwa eine Stunde) hieraus nach unseren bisherigen Erfahrungen auch keine erhebliche Störung zu erwarten ist, so gilt dies für eine Dauer von vier Stunden noch keineswegs. Auch könnte das Fehlen des Pankreas andere Wirkungen hervorrufen, wenn ausserdem Darm, Magen u. s. w. fehlen, z. B. vielleicht schneller wirken.

Weitere Einwürfe gegen Kaufmann's Schlüsse werde ich später bei Besprechung meiner eigenen Versuche vorbringen.

Das Säugethier ist jedenfalls wegen seines anatomischen Baues, des Fehlens genügender Anastomosen zwischen Pfortader- und Körperkreislauf nicht zu Versuchen über Leberausschaltung geeignet. Auch die Bemühungen, die Leberausschaltung dadurch zu erleichtern, dass man eine solche Communication schafft, indem man die Pfortader in die Nierenvene oder in die V. cava münden lässt, haben bisher nicht zu zufriedenstellenden Resultaten geführt. Der Vogel ist zur Zeit von den höher stehenden Thieren das einzige, an dem — infolge der Verbindung des Pfortadergebietes mit den Nierenvenen durch die Jacobson'sche Vene — die totale Leberexstirpation als physiologisches Experiment möglich ist.

Bei Fröschen suchte Marcuse[1]) die Nothwendigkeit der Anwesenheit der Leber für das Zustandekommen des Diabetes nachzuweisen. Er entpankreaste zunächst 19 Frösche und fand, dass 12 davon Zucker ausschieden, meist allerdings nur wenig. Dann exstirpirte er 21 Fröschen gleichzeitig Leber und Pankreas, keiner schied danach Zucker aus.

Leberexstirpation an normalen Thieren.

Da genauere Untersuchungen über die Abnahme des Blutzuckers bei Vögeln nach Leberausschaltung vollkommen fehlen, musste zunächst das Verhalten normaler Thiere festgestellt werden.

Es wurden Enten und Gänse zur Operation genommen, erstere in grösserer Zahl, weil sie die Exstirpation der Leber nach der des Pankreas entschieden besser ertrugen.

Die Totalexstirpation der Leber wurde ziemlich genau in der

1) Ueber die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. XXVI. S. 225.



Weise ausgeführt wie dies Minkowski[1]) angegeben hat. Zuerst wurde stets das Lig. suspensorium unterbunden und die Gefässe, welche in den linken Leberlappen treten. Hierauf erst der Hilus; derselbe liegt dann übersichtlicher zu Tage. Die Operationsdauer betrug ½—1 Stunde; die Leberausschaltung wurde vom Momente der Unterbindung des Leberhilus an gerechnet. Narkose wurde nicht angewandt, aus denselben Gründen wie bei der Pankreasexstirpation der Vögel.

Die Thiere lebten vor der Operation frei im Hofe des Laboratoriums; sie erhielten gemischte Kost. Die meisten hungerten 24 Stunden vor der Leberexstirpation. Danach wurden sie in den Käfig gesetzt und erhielten, wo nichts Anderes angegeben ist, nur Wasser.

Die Vögel lebten viele Stunden, bis 15 nach der Entleberung; nur wenige endeten früher, meist infolge eines Unfalles bei der Operation, wie Blutverlust, Lufteintritt in die V. cava u. s. w.

Was das Allgemeinverhalten der Thiere nach der Operation betrifft, so habe ich der Beschreibung von Minkowski nichts Wesentliches zuzufügen. Nur liessen sich die verschiedenen Stadien nach der Operation nicht so scharf unterscheiden wie bei ihm.

Krämpfe, und zwar clonische wie auch besonders lebhaft tonische, wurden öfters kurz vor dem Ende beobachtet. Der Tod erfolgte oft plötzlich; nachdem die Thiere eben noch munter auf beiden Füssen gestanden und getrunken hatten, wurden sie plötzlich schwach und starben mit oder ohne Krämpfe.

Die Entziehung des arteriellen Blutes erfolgte in derselben Weise, wie dies in meiner früheren Arbeit über Pankreasexstirpation angegeben ist[2]), die Zuckerbestimmung wieder nach Abeles. Wegen der Constanz des Blutzuckergehaltes normaler Vögel[3]) erschien es überflüssig, ihnen stets vor der Operation Blut zu entnehmen, da sie hierdurch geschwächt werden. Entleberte Thiere ertragen entschieden jeden erheblichen Blutverlust schlecht, besonders erhält man dann später schwer genügend Blut aus der Arterie. In solchen Fällen wurde dann aus dem noch kräftig schlagenden Herzen Blut entnommen. Doch wurde immer von Zeit zu Zeit auch vor der Leberausschaltung an normalen Thieren das Blut untersucht.

Was die Zuckerbestimmung betrifft, so gebe ich ohne Weiteres zu, dass die Enteiweissung nach Abeles und Titrirung mit Feh-

1) l. c. S. 45.
2) l. c. S. 282.
3) l. c. S. 284.

ling'scher Lösung kein ideales Verfahren ist. Zumal die Titrirung lässt bei sehr geringen Zuckermengen an Sicherheit der Endreaction zu wünschen übrig. Doch glaube ich, dass man bei genügender Uebung und klarer, farbloser Flüssigkeit, die nicht unter 0,02 Proc. reducirende Substanz enthält, meist zu brauchbaren Resultaten kommt.

Sehr gewöhnlich reicht bei den niederen Werten die vorhandene Flüssigkeitsmenge zur Beendung der Titrirung nicht aus, selbst wenn man nur 1 ccm Fehling'sche Lösung nimmt; ich titrirte dann mit bestimmter, etwa 0,1 proc. Zuckerlösung weiter. Auf jeden Fall darf man nur die Versuche berücksichtigen, bei denen das Resultat ein zweifelloses ist; Fälle, in denen die Fehling'sche Lösung schmutzig-trübe oder grün wird, sind unbrauchbar, wie Naunyn[1]) schon 1875 erklärt, aber immer noch nicht genügend beachtet wird. Wo die Flüssigkeit ausreichte, wurde ferner die qualitative Osazonprobe angestellt. Zur Zeit kenne ich jedenfalls keine besseren Methoden der Zuckerbestimmung als die von mir angewandten; weder sind es andere Titrirmethoden, noch z. B. die quantitative Osazonbestimmung; über die Bestimmung nach Allihn habe ich mich bereits weiter oben ausgesprochen.

Ich habe die Zuckerwerthe stets in Procenten angegeben und führe nur drei Decimalen an; es ist dies auch um so mehr ausreichend, als Differenzen von 0,01, bei höheren Blutzuckerwerthen auch grössere, innerhalb der Fehlergrenzen aller benutzten Methoden liegen.

Es kam darauf an, möglichst genau den Verlauf der Blutzuckerabnahme nach der Leberexstirpation festzustellen. Da nun die Grösse der Thiere, resp. ihr Blutquantum nicht erlaubt, demselben Thiere so oft wie wünschenswerth Blut zu entnehmen, so musste einer grösseren Anzahl zu den verschiedensten Zeiten Blut entzogen werden.

Bei mehreren Thieren wurde die Leber nicht exstirpirt, sondern nur sämmtliche zuführende Gefässe unterbunden, d. h. bis auf die Unterbindung der Venae hepaticae und deren Durchschneidung die Operation genau in der bekannten Weise ausgeführt. (Siehe Tabelle auf Seite 229.)

Als Resultat dieser Versuche ergiebt sich Folgendes:

1. Nach 5 Stunden war der Blutzucker durchschnittlich etwa auf die Hälfte gesunken, nach 8—9 Stunden war er meist verschwunden.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. 1875. S. 169.

Tabelle I. a) Enten mit Leberexstirpation.

Nr.	Datum	Gewicht	Hunger-stunden	Blut-zucker vor Operation	Blutzuckergehalt in Stunden nach der Operation										Osazon der letzten Bestimmung	Tod nach Stunden	Bemerkungen
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	30./VI. 95.	—	0	0,140	—	0,041	—	—	0,033	—	—	—	—	—	—	6	Bei letzter Blutentnahme Tier munter.
2	5./VII. 94.	—	24	—	—	—	—	—	0,070	—	—	0,034	—	—	0	8	Blut aus Cor.
3	3./IV. 95.	1500	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,077	—	—	—	12	—
4	25./I. 95.	—	0	0,150	—	—	—	0,110	—	—	—	—	—	—	—	8	—
5	18./IV. 95.	1850	24	—	—	—	—	—	0,080	—	—	—	0,044	—	0	9	Thier stirbt kurz nach Blutentnahme, vorher munter.
6	19./IV. 95.	2000	24	—	—	—	—	—	0,100	—	—	—	0,035	—	0	9	Thier munter, getödtet z. Glykogenbestimm.
Durchschnitt d. Blutzuckerwerthes				0,145	—	0,041	—	0,11	0,07	—	—	0,0555	0,039	—	—	—	—
Durchschnittl. Blutzucker in Proc. des Anfangswerthes				—	—	28,1	—	75,3	48,4	—	—	35,6	26,7	—	—	—	—
b) Enten mit Leberunterbindung.																	
1	5./X. 94	—	24	—	—	—	—	0,058	—	—	—	—	—	—	wenig	4	Thier munter bei Blutentnahme, nach 1/4 St. todt.
2	11./X. 94.	—	•	—	—	—	0,066	—	—	—	—	—	—	—	—	3	Thier munter, stirbt bei Blutentnahme.
3	15./X. 94.	—	•	—	—	—	—	—	0,100	—	—	—	—	—	mässig viel		do.
4	16./X. 94.	—	0	—	—	—	—	0,088	—	—	—	—	—	—	—	8	—
c) Gänse mit Leberexstirpation.																	
1	15./XI. 94.	—	24	0,136	—	—	—	0,070	—	—	—	—	—	0,053	Spur	?	—
d) Gänse mit Leberunterbindung.																	
1	3./XI. 94	—	24	—	—	—	—	—	0,090	—	—	—	0,083	—	—	?	Thier sehr munt.
2	29./X. 94.	—	24	0,128	—	—	—	0,120	—	0,091	—	—	—	—	—	6	Blut aus Cor., Thier elend.

Die Titrirung nach Fehling ergab in diesen letzteren Fällen noch eine geringe Reduction, 0,03—0,04 Proc.; doch fand eine Ausscheidung von Kupferoxydul nie statt. Die Phenylhydrazinprobe ergab dann, wenn sie angestellt werden konnte, stets vollkommene Abwesenheit von Osazon. Dies spricht mit Sicherheit dafür, dass hier kein Zucker mehr vorhanden war.

Es sind eben im Blute neben dem Zucker noch andere leicht reducirende Körper enthalten, welche man bei der Titrirung mitbestimmt.

2. Der Blutzucker nimmt in der gleichen Weise ab, gleichgültig, ob die Thiere 24 Stunden vorher gehungert oder gemischte Nahrung zu sich genommen haben.

3. Es lässt sich in dem Verhalten der Enten und Gänse kein Unterschied feststellen.

4. In den meisten Fällen, in denen die Leber nicht exstirpirt, sondern nur die zuführenden Gefässe unterbunden wurden, nahm der Blutzucker ungefähr in gleicher Weise ab.[1])

Vergleichen wir nun die Blutzuckerabnahme bei den Vögeln mit derjenigen, welche andere Autoren bei Säugethieren gefunden haben!

In den Versuchen von Bock und Hoffmann war der Zucker bereits nach 44—95 Minuten vollkommen aus dem Blute verschwunden. Langsamer nahm er nach Seegen's Angaben ab, dessen Experimente wir allerdings — wie oben bemerkt — nicht ohne Weiteres als einwandsfrei ansehen können. Auch in Kaufmann's Versuchen erfolgte der Blutzuckerschwund verhältnissmässig langsam; in einem Falle sank der Zucker in 70 Minuten von 0,1219 auf 0,05 Proc., in einem anderen, in welchem dem Hunde sämmtliche Baucheingeweide excl. Niere herausgenommen wurden, sank der Zucker in 4 Stunden 10 Minuten von 0,1230 auf 0,05 Proc.

Das differente Verhalten in Kaufmann's ersterem und Seegen's Versuchen gegenüber denen von Bock und Hoffmann liesse sich vielleicht dadurch erklären, dass erstere offenbar den Ductus thoracicus offen liessen, während Bock und Hoffmann denselben mit unterbanden. In drei Fällen, in denen letztere Autoren den Ductus offen liessen, fand keine, resp. in einem Versuche eine minimale Blutzuckerabnahme statt. Bock und Hoffmann nehmen an, dass in diesen Fällen Zucker aus dem Darm durch die Lymphgefässe in das Blut gelangte und dadurch die Abnahme des Blutzuckers aufgehalten

1) Bei den beiden Gänsen mit Leberunterbindung war die Abnahme des Blutzuckers stärker verlangsamt.

wurde. Es spricht dies zwar gegen die herrschende Anschauung, dass der Nahrungszucker nicht durch die Lymphgefässe, sondern durch das Blut abgeführt wird,[1]) doch ist es wohl möglich, dass wenn letzterer Weg durch Unterbindung der Pfortader versperrt ist, der Darmzucker den der Lymphe einschlägt.

Auf Kaufmann's zweiten Versuch ist diese Erklärung nicht anwendbar, weil hier der Darm ganz fehlte. Trotzdem nahm der Blutzucker so langsam ab. Es scheint demnach der Grad der Schnelligkeit, mit welcher der Blutzucker bei den Säugethieren nach Leberausschaltung schwindet, noch durchaus nicht festzustehen.

Bei den Vögeln nahm nun nach den vorliegenden Versuchen der Zucker im Blute ausserordentlich langsam ab, im Allgemeinen noch langsamer, als in Kaufmann's zweitem Falle.

Es liegen zur Erklärung dieser Beobachtung verschiedene Möglichkeiten vor:

1. Der Eingriff der Leberausschaltung bei den Säugethieren, wie ihn obige Autoren ausführten, ist ein solch enormer, dass er — wie bereits früher bemerkt — durch seine Schwere das Thier schädigt und dadurch auf irgend eine Weise den schnellen Zuckerverlust herbeiführt.

Dem gegenüber ist zu bedenken, dass einerseits Eingriffe von ähnlicher Schwere, soweit sie nicht die Leberfunction aufheben, Blutzuckerschwund nicht zur Folge haben; andererseits dass bei nur geringen Abweichungen von den Methoden, wie Offenlassen des Ductus thoracicus und anderen Aenderungen, die ebenfalls die Schwere des Eingriffs kaum vermindern, die Abnahme des Blutzuckers ausbleibt.

2. Der Zuckerverbrauch ist bei den Vögeln ein langsamerer als bei den Säugethieren. Dies spricht durchaus gegen alle bisherige Anschauung und Erfahrung, nach welcher der Stoffwechsel bei Vögeln ein überaus reger ist.

3. Die dritte Möglichkeit führt uns zu eingehenderer Besprechung der Zuckerbildung im Thierkörper.

Der Zuckergehalt des Blutes hängt ausser von dem Verbrauche des Zuckers in den Geweben von der Zufuhr ab. In der Norm sind vorzüglich functionirende, regulatorische Vorrichtungen vorhanden, welche dafür sorgen, dass der Blutzuckergehalt stets ungefähr auf derselben Höhe, beim Vogel meist 0,14—0,15 Proc., eingestellt ist.

Was die Zufuhr des Zuckers zum Blute betrifft, so fehlt mit der Leber nicht nur das regulirende, sondern auch das hauptsächlich zu-

1) v. Mering, Du Bois-Reymond's Archiv. 1877.



führende Organ. Es kann jetzt der der Leber zuströmende, resp. sonst in ihr gebildete Zucker nicht mehr wie vorher, wenn das Blut genügend mit Zucker versorgt ist, als Glykogen aufgespeichert werden, es kann die Leber aber auch nicht, wenn das Blut Zucker bedarf, von ihrem Glykogenvorrat hergeben. Für die Zuckerzufuhr zum Blute kommen nach der Entleberung noch folgende Wege in Betracht.

a) Der Nahrungszucker. Bock und Hoffmann gaben diesem die Schuld, als sie bei Offenlassen des Ductus thoracicus die Abnahme des Blutzuckers ausbleiben sahen. Es liegt auch sehr nahe, durch Resorption des Nahrungszuckers im Darme, welche bei entleberten Vögeln überdies in normaler Weise durch die Blutbahn möglich ist, die langsame Zuckerabnahme zu erklären, gegenüber den Thieren mit ausgeschaltetem Darm. Hiergegen spricht aber der Umstand, dass vierundzwanzigstündiges Hungern vor der Entleberung bei den Vögeln keinen deutlichen Einfluss auf das Verhalten des Blutzuckers ausübt. Es scheint nach der Leberexstirpation, wenn nicht gerade Zucker eingegeben wird, wenig oder kein Kohlehydrat aus dem Darm resorbirt zu werden. Weitere Untersuchungen hierüber bei Thieren, deren Darmkanal zuckerfrei ist, sind wünschenswerth, z. B. könnte man den Darm entleeren oder ihn durch mehrtägige Eiweisskost kohlehydratfrei machen.

b) Der Kohlehydratvorrath des Organismus (natürlich exclusive Leber). Derselbe wird dargestellt durch das in den Muskeln, weniger in anderen Organen aufgespeicherte Glykogen; ferner durch einen gewissen geringen Zuckergehalt des Körpers, denn alle Organe enthalten etwas Zucker. Dieser Kohlehydratvorrat dürfte bei den Vögeln relativ der gleiche sein, wie bei den Säugethieren.

c) Das Fett. Es scheint heute recht verbreitet die Anschauung zu herrschen, dass aus Fett im Körper Zucker gebildet wird. Sichere Beweise hierfür sind nirgends zu finden. Seegen's[1]) Beweisführung kann nicht anerkannt werden: er brachte bei Körpertemperatur in eine Flasche Blut und Leber, in eine andere Blut, Leber und Fett; in letzterer Flasche enthielt die Leber nach 5—6 Stunden etwas mehr Zucker als in ersterer. Auf demselben Wege zeigte er, dass an dieser Zuckerbildung Fettsäure, Glycerin und Seife in gleicher Weise betheiligt sind.

Auch der Hinweis auf das Hungerthier, welches bei constantem Zuckergehalt des Blutes lange Zeit hauptsächlich von seinem Fettvorrath lebt, dürfte in Anbetracht der andauernd vor sich gehenden

1) Die Zuckerbildung im Thierkörper. Berlin, 1890. S. 151.

Eiweisszersetzung nichts beweisen. Der Vergleich mit dem Pflanzenreich, in welchem allerdings die Bildung von Kohlehydrat aus stark fetthaltigen Samen sicher gestellt zu sein scheint, kann nicht zum Beweise genügen.

Der Zuckerbildung aus Fett widerspricht bestimmt die Thatsache dass der schwere Diabetiker, der doch auf jede zuckergebende Substanz mit Zuckerausscheidung zu reagiren geneigt ist, niemals auf Fettzufuhr Zucker ausscheidet; ferner die Thatsache, dass durch Fettzufuhr kein Glykogenansatz herbeigeführt werden kann. v. Noorden[1]) sucht der Beweiskraft dieses letzteren Punktes dadurch zu begegnen, dass er sagt: die Glykogenie aus Fett geht nicht weiter, als bis zur Erzeugung derjenigen Menge Kohlehydrat, welche gerade gebraucht wird.

Bei den entleberten Thieren geht jedenfalls die Zuckerbildung aus Fett nicht einmal so weit, wie v. Noorden meint; der Blutzucker nimmt bei ihnen in gleicher Weise ab, ob sie mehr oder weniger fett sind; und dass gerade diese Thiere nothwendig Zucker gebrauchen, wird wohl Niemand leugnen wollen. Sollte sich später durch neue Versuche Zuckerbildung aus Fett beim Thiere nachweisen lassen, so spricht das Verhalten entleberter Thiere dafür, dass — wie auch Seegen meint — hierzu die Leber nothwendig ist.

Im Uebrigen kann für das differente Verhalten der Kaninchen, Hunde und Vögel das Fett nicht in Betracht kommen.

d) Der vierte Weg, durch welchen das entleberte Thier seinen Blutzuckerverlust decken kann, ist der Eiweissumsatz. Es ist sicher festgestellt und allgemein anerkannt, dass bei dem Zerfall des Eiweiss Kohlehydrat gebildet wird. Auch der entleberte Vogel setzt, wie Minkowski[2]) gezeigt hat, weiter Eiweiss um, der Gesammtstickstoff des Urins ist gegenüber der Norm um etwa $^1/_3$—$^1/_2$ herabgesetzt.

Das Sinken des Blutzuckers nach des Leberausschaltung ist nicht zu erklären, wenn die Zuckerbildung aus Eiweiss fortdauert; giebt doch das Eiweiss auch die Quelle ab, aus welcher das hungernde oder auf Eiweisskost gesetzte Thier seinen Blutzuckerbedarf deckt. Die Zuckerproduction aus Eiweiss muss nach der Entleberung entweder vollkommen aufgehoben oder wenigstens stark beschränkt sein. Es folgt daraus, dass — wie dies auch andere Betrachtungen wahrscheinlich machen — die Anwesenheit der Leber zur Bildung von

1) Lehrbuch der Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin, 1893. S. 85.

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXI. S. 52.



Zucker aus Eiweiss nothwendig ist, die Leber wohl auch der Bildungsort ist.

Dauerte die Zuckerproduction aus Eiweiss nach der Entleberung unverändert fort, so wäre zu erwarten, dass der entleberte Vogel, welcher wie der entpankreaste diesen andauernd gebildeten Zucker nicht in seiner Leber, auch wohl nicht in den Muskeln ablagern kann, den Zucker bis zur Verbrennung im Blute circuliren lässt, also wie der diabetische Vogel Hyperglykämie, eventuell auch Glykosurie zeigt. Beides ist nie der Fall.

Vorausgesetzt, dass auch bei entleberten Thieren noch in gewissem Maasse Zucker aus Eiweiss gebildet wird, so wäre es denkbar, dass bei Thieren, bei denen die Leberausschaltung, wie bei Kaninchen und Hunden, eine besonders schwere Schädigung setzt, diese Zuckerbildung in geringerem Grade erfolgt als z. B. bei Vögeln; man könnte hierdurch vielleicht das differente Verhalten beider Thierklassen erklären.

Nach Abwägung aller in Betracht kommenden Möglichkeiten erscheint die Ursache für das langsamere Schwinden des Blutzuckers bei Vögeln gegenüber Säugethieren noch nicht sicher; am wahrscheinlichsten dürfte es immerhin sein, der verschiedenen Schwere des Eingriffs, d. h. der verschieden schweren Einwirkung des letzteren auf die Zuckerbildung aus Eiweiss, die Schuld zuzuschieben.

Exstirpation von Pankreas und Leber.

Im Allgemeinen erscheint es zweckmässig, die Exstirpation der Leber bald der des Pankreas folgen zu lassen, weil sonst die sich bildenden Verwachsungen die zweite Operation nicht unerheblich erschweren. Da die Folgen der Pankreasexstirpation, sich meist in Hyperglykämie äussernd, bei den Enten nach 12—24 Stunden zu Tage treten, wurde die Leberexstirpation an diabetischen Enten etwa 24 Stunden nach ersterer Operation ausgeführt. Bei den Gänsen wurde wegen des späteren Zustandekommens der Hyperglykämie die Leber erst nach mehreren Tagen exstirpirt. In einigen Versuchen wurde Pankreas und Leber in einer Sitzung herausgenommen; die Thiere überlebten den Eingriff nur kurze Zeit.

Die Enten erhielten bis zur Pankreasexstirpation gewöhnliche Kost, zwischen beiden Operationen nur Wasser; die Gänse hungerten 24 Stunden vor der Leberexstirpation. Die erste Blutzuckerbestimmung erfolgte stets kurz vor der Entleberung oder während derselben.

Zur Operation kamen erheblich mehr Thiere als unten angeführt sind; etwa die Hälfte starb während oder kurz nach der Operation.

Mehrere, welche diese viele Stunden überlebten, starben leider plötzlich, ohne dass es möglich war, ihnen noch Blut zu entnehmen: die Blutentziehung nach der Entleberung wurde häufig sehr lange hinausgeschoben, da bei Thieren ohne Leber und Pankreas bereits eine Blutentziehung schwächend wirkt, und es darauf ankam, auch möglichst spät liegende Blutzuckerwerthe zu erhalten.

Anfangs wurde die Ausschaltung der Leber einige Male durch Unterbindung sämmtlicher zuführender Gefässe ausgeführt, später nicht mehr. Es erfolgte in einem Falle (Versuch d 1) die Abnahme des Blutzuckers auffallend langsamer als nach Exstirpation; es scheint also durch die Venen oder Lymphgefässe doch Zucker aus der Leber ausgeschwemmt zu werden. (Siehe Tabelle II auf Seite 236 und 237.)

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass der (erhöhte) Zuckergehalt des Blutes entpankreaster Vögel sofort nach der Entleberung rapid sinkt, später erfolgt die Abnahme langsamer. Nach ungefähr derselben Zeit wie bei Thieren, denen allein die Leber fehlt, d. h. nach etwa 8 Stunden, ist im Blute sehr wenig oder kein Zucker nachweisbar. Es folgt hieraus, dass der entpankreaste Vogel, bei dem das Symptomenbild des Diabetes mellitus besteht, den Zucker vollständig zu verbrauchen im Stande ist, und zwar scheint dies bei ihm nicht langsamer zu geschehen, als beim normalen Thier.

Gehen wir aber nun dazu über, die Blutzuckerabnahme in beiden Fällen mit einander eingehender zu vergleichen, einerseits nach Entleberung, andererseits nach Exstirpation von Leber und Pankreas, so zeigt sich sofort eine Schwierigkeit, nämlich wie man die Abnahme berechnen soll. Soll man die absolute Verminderung des Zuckers in Grammen in Betracht ziehen oder seine procentische Abnahme?

Kaufmann schlug ersteren Weg ein und stellte fest, wie viel der Schwund in Gramm betrug pro Kilo Blut und Stunde; diese absolute Abnahme war bei seinen entpankreasten Thieren stets vermehrt.

Bereits Lepine und Metroz[1]) wiesen darauf hin, dass es oft von der Berechnung abhängt, ob man eine Verminderung oder Vermehrung der Blutzuckerabnahme erhält. Sie entschieden sich für procentische Berechnung, davon ausgehend, dass die Wirkung der Fermente, welche sie im Auge hatten, sich nicht in absoluten Werthen ausdrücken lässt, sondern abhängig ist von der Quantität des umzubildenden Materials. Ihre Versuche interessieren uns im Uebrigen hier

1) Comptes rendus de l'Acad. d. sciences. 1893. Bd. CXVII. S. 154.



Tabelle II. a) Enten mit Exstirpation

Nr.	Pankreas-exstirpation	Gewicht	Zeitdifferenz zwischen beid. Operationen in Stunden	Blutzucker vor Entleberung	1	2	3	4
1	13./XII. 94.	—	23	0,506	—	—	—	—
2	22./I. 95.	—	24	0,49	—	—	0,16 (32,6)	—
3	18./VI. 95.	2500	23	0,41	0,115 (28,0)	—	—	—
4	20./XI. 94.	—	22	0,401	—	—	0,127 (31,7)	—
5	2./VII. 95.	1600	43	0,353	0,275 (77,9)	—	—	—
6	15./VII. 95.	—	19	0,335	—	—	—	0,037 (28,9)
7	20./VI. 95.	1400	24	0,31	—	—	—	—
8	5./VII. 95.	2150	16	0,286	—	—	—	—
9	23./XI. 94.	—	21	0,210	—	—	0,071 (33,8)	—
10	3./VII. 94.	1900	20	0,210	—	—	—	—
11	11./XI. 94.	—	21	0,200	—	—	—	0,15 (75,0)
12	21./VI. 95.	1350	24	0,200	—	0,046 (23,0)	—	—
13	10./VI. 95.	2200	24	0,167	—	—	—	0,086 (51.5)
Durchschnitt des Blutzuckerwerthes . .				0,315	0,195	0,046	0,019	0,111
Durchschnitt der procent. Blutzuckerwerthe				—	52,9	23,0	32,7	51,8
Vorstehender auf den durchschnittl. Anfangswerth umgerechnet				0,315	0,167	0,073	0,103	0,163

b) Enten mit Pankreasexstirpation

Nr.	Pankreas-exstirpation	Gewicht	Zeitdifferenz	Blutzucker vor Entleberung	1	2	3	4
1	17./X. 94.	—	16	0,320	—	—	—	0,150
2	15./X. 94.	—	21	—	—	0,069	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—

c) Gans mit Exstirpation

Nr.	Pankreas-exstirpation	Gewicht	Zeitdifferenz	Blutzucker vor Entleberung	1	2	3	4
	3./XI. 94.	—	11 Tage	0,630	0,436	—	—	—

d) Gänse mit Pankreasexstirpation

Nr.	Pankreas-exstirpation	Gewicht	Zeitdifferenz	Blutzucker vor Entleberung	1	2	3	4
1	22./X. 94.	—	3 Tage	0,360	—	—	—	—
2	16./I. 96.	—	6 Tage	0,27	—	—	—	—

Anmerkung: Die eingeklammerten Werthe unter den Blutzuckerzahlen in Abtheilung a)

von Pankreas und Leber.

5	6	7	8	Osazon noch bei letzter Blutentziehung	Todt nach Stunden	Bemerkungen
0,176 (33,2)	—	—	—	—	6	Thier bei Blutentnahme munter.
—	—	—	—	—	3	Thier bei Blutentnahme munter, stirbt danach.
—	—	—	—	—	1	Thier sterbend, Blut aus Cor.
—	—	—	—	—	3	Thier elend, Blut aus Cor.
—	—	—	—	—	1	Thier elend, Blut aus Cor. Nach Pankreasexstirpation Zucker im Urin.
—	—	—	—	—	4	Thier elend, Blut aus Cor.
0,048 (15,5)	—	—	—	0	5	Thier schwach, Blut aus Cor.
0,067 (23,8)	—	—	—	Spuren	8	—
—	—	—	—	ziemlich reichlich	4	Thier munter bei Blutentnahme.
0,024 (11,4)	—	—	—	0	5	Thier schwach, Blut aus Cor.
—	—	—	—	—	6	Thier munter bei Blutentnahme.
—	—	—	—	—	2	Thier schwach, stirbt nach Blutentnahme.
—	—	—	0,050 (29,9)	Spur	8	Thier schwach, Blut aus Cor.
0,079	—	—	0,050	—	—	—
20,9	—	—	29,9	—	—	—
0,066	—	—	0,094	—	—	—

und Leberunterbindung.

5	6	7	8	Osazon noch bei letzter Blutentziehung	Todt nach Stunden	Bemerkungen
—	—	—	—	viel	10	Thier munter.
—	—	—	—	—	2	Thier schwach, stirbt bei Blutentnahme.
—	—	—	—	—	—	—

von Pankreas und Leber.

5	6	7	8	Osazon noch bei letzter Blutentziehung	Todt nach Stunden	Bemerkungen
—	—	—	—	—	—	Thier elend, stirbt danach.

und Leberunterbindung.

5	6	7	8	Osazon noch bei letzter Blutentziehung	Todt nach Stunden	Bemerkungen
0,280	—	—	—	—	8	
—	—	0,064	—	—	7	Thier stirbt bei Blutentnahme. Nach Pankreasexstirpation Zucker im Urin. Alle Lebergefässe u. Lebervenen zugehend.

geben an, wie viel Procente des Anfangswerthes das Blut noch Zucker enthält.

nicht weiter, da sie die Abnahme des Zuckers im Blute ausserhalb des Organismus betreffen.

Ob wir nun bei dem Verbrauch des Zuckers im Körper Fermente als mitwirkend annehmen oder nicht, jedenfalls sehen wir, dass überall im Organismus um so mehr Material umgesetzt wird, jemehr zur Verfügung steht, dies gilt für Eiweiss, wie für Kohlehydrat, wie für andere Stoffe, trotz der Einwände, die Kraus[1]) und Minkowski[2]) hiergegen machen, die sich übrigens nur auf die Fermentwirkung ausserhalb des Körpers beziehen. Es ist demnach entschieden richtiger, nicht wie Kaufmann ausschliesslich die absolute Abnahme des Blutzuckers in Betracht zu ziehen und zu vergleichen, sondern jedenfalls auch die procentische, wenn damit auch keineswegs gesagt sein soll, dass der Verbrauch in einfachem Verhältniss steht zur vorhandenen Menge.

Wenden wir die procentische Berechnung auf Kaufmann's Versuche an, so ergeben diese bei den entpankreasten Hunden evident eine geringere Verminderung des Blutzuckers als bei nicht entpankreasten, also das directe Gegentheil von Kaufmann's Schlüssen. So betrug die absolute Blutzuckerabnahme pro Kilo und Stunde bei dem Hunde mit Pankreas in Kaufmann's erster Arbeit 0,618 g = 50,70 Procent Abnahme. Bei dem entpankreasten Hunde mit dem stärksten absoluten Blutzuckerschwunde 1,25 g pro Kilo Blut und Stunde (siehe oben Versuch 3) betrug die Abnahme nur 35,33 Procent. Bei den übrigen Versuchen, in denen die absolute Abnahme 0,941; 0,920; 0,876; 0,230 g ausmacht, ist die procentische Verminderung eine entsprechend geringere.

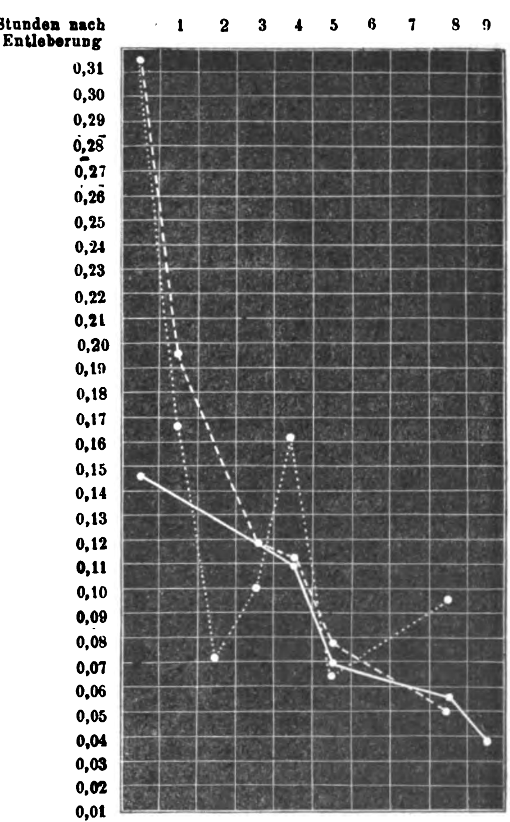
Die Werthe in Kaufmann's zweiter Arbeit geben dasselbe Bild. Bei dem nicht diabetischen Hunde sinkt der Blutzucker von 0,123 auf 0,05 Procent in 4 Stunden, d. h. um 40,65 Procent herab; bei den diabetischen Thieren ist die Blutzuckerabnahme in Procenten ausgedrückt meist erheblich geringer.

Auf der nachstehenden Tabelle habe ich versucht, die Abnahme des Blutzuckers bei den Enten einerseits, nach Leberexstirpation andererseits, nach Exstirpation von Pankreas und Leber in Curven darzustellen. Bei ersteren Thieren ist das Mittel der direct gefundenen Blutzuckerwerthe eingetragen, als Anfangswerth der normale Durchschnittsbetrag 0,145 Procent.

1) Ueber die Zuckerumsetzung im menschlichen Blut ausserhalb des Gefässsystems. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. 1892. S. 315.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 177.

Bei den Thieren ohne Pankreas und Leber habe ich eine ebensolche Kurve aufgestellt. Da jedoch die Blutzuckerwerthe vor der Entleberung in diesen Fällen sehr verschieden hohe sind, so kann eine auf obige Weise hergestellte Curve bei der immerhin beschränkten Zahl von Versuchen kein genaues Bild der Blutzuckerabnahme geben. Es wurde infolge dessen eine weitere Kurve verfertigt, indem die procentische Abnahme des Blutzuckers in jedem einzelnen Falle berechnet, für jede untersuchte Stundenzahl das Mittel aus diesen so erhaltenen Werthen genommen und dies Mittel auf den Anfangswerth 0,315 — den Durchschnittswerth des Blutzuckers der entpankreasten Thiere in der vorliegenden Versuchsreihe — umgerechnet wurde.



Anmerkung: Die ausgezogene Linie bedeutet den Durchschnittswerth des Blutzuckers entleberter Thiere.

Die unterbrochene Linie giebt das Mittel der direct gefundenen Blutzuckerwerthe der Thiere ohne Pankreas und Leber an.

Die punktirte Linie giebt das Mittel des procentischen Blutzuckergehaltes an, berechnet in jedem einzelnen Fall, dann umgerechnet auf den Werth 0,315.

Diese Kurve verläuft zwar recht unregelmässig, was auf die geringe Anzahl der Versuche zurückzuführen ist; sie zeigt aber mit Bestimmtheit, dass auch die procentische Abnahme des Blutzuckers diabetischer Vögel auf keinen Fall eine geringere ist als die normaler.

Auffallend schnell gestaltet sich nach beiden Curven bei den diabetischen Thieren der Abfall des Blutzuckers in den ersten Stunden. Bei den einfach entleberten Thieren ist diese schnelle anfängliche Abnahme nicht zu bemerken, man kann den Verlauf der Curven daher nicht ohne

weiters durch allmählich erfolgende Verlangsamung des Stoffwechsels entleberter Thiere erklären. Doch wird es vielleicht gelingen, durch weitere Betrachtungen diesen enorm starken Zuckerverbrauch kurz nach der Entleberung entpankreaster Thiere zu verstehen.

Es wurden weiter oben ausführlich alle Quellen besprochen, aus denen das der Leber beraubte Thier seinen Zuckerverlust decken kann. Während von den hier in Betracht kommenden der Eiweisszucker dem normalen und dem entpankreasten Thiere in gleicher Weise zur Verfügung steht, gilt dies keineswegs für den Kohlehydratvorrath, mit dem die Thiere zur Leberextirpation kommen; vielmehr besteht hier ein erheblicher Unterschied zwischen dem Thiere mit und ohne Pankreas.

Ich habe bereits früher gezeigt,[1]) dass bei den Vögeln der Glykogengehalt des Körpers nach der Pankreasexstirpation im Allgemeinen ziemlich schnell sinkt — uns interessirt hier natürlich nur das Glykogen des Körpers exclusive Leber, da letztere später exstirpirt wird. Kaufmann hat auffallender Weise diesen Punkt, der für seine Versuche von derselben Bedeutung ist wie für die vorliegenden, vollkommen unberücksichtigt gelassen. Es ist dies ein weiterer Einwurf, den man gegen die Beweiskraft der Versuche Kaufmann's machen muss.

Um dann ein Urtheil über die Kohlehydratmenge zu gewinnen, welche das Thier ausser Glykogen besitzt, habe ich eine Anzahl normaler und entpankreaster Vögel verkocht und die eine Hälfte wie gewöhnlich auf Glykogen, die andere auf Zucker untersucht. Es wurde das Thier genommen mit Ausnahme der Federn, Oesophagus, Darm und Leber, welche letztere getrennt bestimmt wurde. Die gesammelten Dekokte wurden mit Essigsäure enteiweisst, das Filtrat vorsichtig auf enges Volumen abgedampft, mit Alkohol gefällt, ev. noch ein zweites Mal, im alkoholischen Extract der Zucker bestimmt nach Fehling.

Tabelle IV. Der Kohlehydratbestand a) normaler Enten.

Nr.	Gewicht	Operationstag	Blutzucker	Nahrung	Versuchstag	Gewicht	Leber		Thier-Rest	
							Gewicht	Glykogen in g	Glykogen	Zucker in g
1	—	—	0,134	frei	11./XI. 95.	2100	47,65	0,154	0,560	0,60
2	2450	—	0,134	24 St. Hunger	28./X. 95.	2400	—	—	2,768	0,35
3	—	—	0,151	frei	8./III. 96.	2250	42,53	0,531	2,310	0,30
				b) entpankreaster Enten.						
1	2150	12./XI. 95.	0,33	frei	13./XI. 95.	—	46,4	0,0079	0,242	0,8
2	2450	28./X. 95.	0,3	24 St. Hunger	29./X. 95.	2200	52,2	0,005	1,70	0,5
3	2500	9./III. 96.	0,41	frei	10./III. 96.	2400	38,1	0,012	0,321	0,75

1) l. c. S. 306.

Es ergab sich hieraus, dass der Zuckerbestand normaler Vögel von dem entpankreasten Thier nicht erheblich abweicht; wir können ihn daher wohl bei dieser Frage vernachlässigen. Der etwas höhere Zuckergehalt der diabetischen Thiere ist durch deren höheren Blutzuckergehalt zu erklären.

Die Beziehungen zwischen Körperglykogen und Blutzucker können sich bei fehlender Leber auf zwei Weisen gestalten. Entweder kann das Blut bei Glykogenmangel im Muskel letzterem Zucker abgeben, damit dieser daselbst, sie es als Glykogen, sei es als Zucker, verbraucht wird. Uebrigens ist es noch keineswegs sicher gestellt, ob der Muskel entleberter Thiere aus Zucker Glykogen macht. Külz[1]) behauptet es, Minkowski[2]) bestreitet es. Jedenfalls zeigen die Versuche welche Laves[3]) an entleberten Vögeln anstellte, dass das Blut, welches infolge von in den Magen eingegebenen Traubenzuckermengen von 20—30 g selbst noch nach 12 Stunden Zucker enthielt — wie viel ist nicht bestimmt — im Muskel keine nachweisbaren Mengen von Glykogen zu bilden vermochte. Es bleibt dann noch immer die Möglichkeit offen, dass der aus dem Blut dem Muskel abgegebene Zucker, wenn die Leber fehlt, vielleicht auch normaler Weise, direct als solcher verbraucht wird.

Zur Zeit ist es noch nicht möglich, in Bezug auf diesen Punkt zu einem abschliessenden Urtheil zu kommen. Immerhin ist hiermit ein Weg gezeigt, auf welchem das Blut Zucker verlieren kann, und zwar das des entpankreasten Thieres mehr, weil bei diesem der Kohlehydratvorrath ein geringerer ist.

Oder aber es kann der Organismus von seinem Glykogenvorrath dem Blute abgeben, wenn der Zuckergehalt desselben unter die Norm sinkt. Es wäre dies zwar ein Vorgang, welcher dem der Norm entgegen gerichtet erscheint, aber es spricht Manches dafür.

Laves zeigte bereits, dass der Glykogengehalt des Musculus pectoralis der entleberten Vögel rapid abnimmt. Ich untersuchte eine Anzahl von Enten, denen die Leber, andere denen Pankreas und Leber exstirpirt war; Anfangs wurde nur ein Stück Pectoralis Musculatur genommen, später das ganze Thier, resp. ein Theil der Dekokte, weil die verschiedenen Muskeln verschiedenen Glykogengehalt besitzen können.

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXIV. S. 64

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXIII. S. 139.

3) Dissertation Königsberg; mitgetheilt durch Minkowski. l. c.

Die entleberten Thiere, bei denen mehrere Stunden nach der Operation verflossen waren, zeigten nur wenig oder keine Glykogen, die Thiere ohne Pankreas und Leber überhaupt keines.

Tabelle V. Glykogenbestand a) entleberter Enten.

Nr.	Nr. auf Tabelle I u. II	Hunger in Stunden vor Entleberung	Gewicht	Blutzucker vor dem Tode	Lebensdauer nach Entleberung in Stunden	Glykogen in M. pectoralis in Proc.	Glykogen im Körper in g
1	I a 6	24	2000	0,035	9	0,001	—
2	I a 5	24	1850	0,044	9	0	—
3	I a 3	0	1500	0,077	12	—	0,015
				b) Enten ohne Pankreas und Leber.			
1	II a 6	19	—	0,097	4	0	—
2	II a 8	16	2150	0,067	8	—	Spuren
3	II a 9	21	—	0,071	4	0	—
4	II a 13	24	2200	0,05	13	0	—

Das schnelle Sinken des Glykogengehaltes in den Muskeln bei fehlender Leber lässt die Annahme zu, dass der Muskel Glykogen an das Blut als Zucker abgiebt. Der Glykogengehalt der Musculatur ändert sich sonst nur langsam, seine rapide Abnahme wird man kaum allein durch den fehlenden Nachschub von Leberglykogen erklären wollen.

Die Abgabe von Kohlehydrat an das Blut nach der Entleberung macht das differente Verhalten der Blutzuckerabnahme der entleberten und der des Pankreas und der Leber beraubten Thiere verständlich: bei den entleberten Thieren wird diese Hergabe von Kohlehydrat an das Blut sofort eintreten, bei den diabetischen nach der Entleberung erst dann, wenn der Blutzucker unter die Norm sinkt; daher wird der Zuckergehalt des Blutes bei ihnen bis etwas unterhalb die Norm schnell fallen, dann langsamer.

Um nun den Kohlehydratbestand, über welchen das Thier verfügt, bei dem entpankreasten auf dieselbe Höhe zu bringen wie beim normalen, gab ich ersterem Zucker ein.

In den Magen wurde der Zucker nicht gegeben, weil nach der Entleberung oft Erbrechen auftritt; ferner weil man sich bei subcutaner Verabfolgung sicherer davon überzeugen kann, dass der Zucker auch wirklich verbraucht wird. Er wurde nicht in einer Dosis beigebracht, sondern vertheilt, weil der Organismus dem Blute, wenn überhaupt, den Zucker auch allmählich abgiebt. Der Zucker wurde in steriler Lösung unter die Brusthaut gespritzt, der Stichkanal mit Collodium verschlossen.

Tabelle VI. a) Normale Enten.

Nr.	Pankreas-exstirpation	Gewicht	Leber-exstirpation	Blutzucker				Tödtung nach Stunden	Glykose-eingabe	Das Thier enthält in g	
				vor Entleberung	nach 4 St.	nach 8 St.	nach 11 St.			Glykogen	Zucker
1	—	1750	18./XII. 95.	—	0,117	0,061	—	8	2 × 2,0	0,312	Spuren
				b) Entpankreaste Enten.							
1	10./XII. 95.	2450	nach 18 St.	0,470	0,124	0,041	—	9	2 × 0,5	0,180	Spuren
2	26./XI. 95.	2400	„	0,428	0,230	0,179	0,108	11	2 × 2,0	0,316	0,4

Zunächst erhielt eine Tags zuvor entpankreaste Ente zweimal 0,5 g Zucker in 5 proc. Lösung, das erste Mal sofort nach der Entleberung, dann 4 Stunden danach. Ihr Blutzuckergehalt sank rapid von 0,47 auf 0,124 Proc. in 4 Stunden, auf 0,041 Proc. in 8 Stunden. Nach einer weiteren Stunde begann sie schwach zu werden und wurde deshalb umgebracht. Ihr Körper enthielt wenig Glykogen, 0,18 g, nicht bestimmbare Spuren von Zucker. Diese Ente hatte also ihren Kohlehydratvorrath bis auf sehr geringe Reste aufgebraucht.

Das folgende Thier (Nr. b 2.) erhielt deshalb mehr, 2 × 2,0 g Zucker in 10 Proc. Lösung, im Uebrigen wurde genau in derselben Weise verfahren. Der Blutzuckergehalt sank jetzt erheblich langsamer, von 0,428 in 4 Stunden auf 0,230; nach 8 Stunden war er noch höher als der normale: 0,179; nach 11 Stunden noch 0,108; die Phenylhydrazinprobe ergab noch einen reichlichen Niederschlag von Glucosazon. Das Thier wurde nach der letzten Blutentziehung getödtet, obwohl es noch ziemlich munter war: es konnte leidlich noch einige Schritte laufen, setzte sich dann hin, hielt den Kopf hoch. Es enthielt 0,316 g Glykogen, 0,4 g Zucker.

In beiden Fällen war der Urin dauernd zuckerfrei.

Das letztere Thier hatte also infolge der eingeführten 4 g Zucker seinen Kohlehydratvorrath nach 11 Stunden nicht aufgebraucht.

Es erschien nun interessant, festzustellen, wie sich ein im Besitze seines Pankreas befindliches Thier, dem nach der Leberexstirpation Zucker eingegeben wird, verhält. Die Ente (d) erhielt wie die vorige 2 × 2,0 g Glykose. Der Blutzuckerwerth betrug nach 4 Stunden 0,117; nach 8 Stunden 0,061 Proc., ein Werth, wie ihn auch sonst entleberte Thiere nach 8 Stunden zeigten. Während der letzten Blutentziehung wurde das Thier, welches kurz zuvor schwach geworden war, getödtet und aus dem lebhaft schlagenden Herzen weiter Blut entnommen, da aus der Flügelarterie nur langsam und wenig floss. Das Thier besass 0,312 g Glykogen, Zucker nur in Spuren; das eingeengte farblose Decoct gab bei der Trommer'schen Probe nur geringe Gelbfärbung,

keine Kupferausscheidung, bei der Osazonprobe nur vereinzelte Krystalle.

Auch dieses Thier hatte also seinen Kohlehydrat nicht vollkommen aufgezehrt, doch ist sein Kohlehydratrest, zumal der Blutzuckerbetrag bereits nach 8 Stunden erheblich geringer war als der des vorigen nach 11 Stunden. Dabei ist ferner zu bedenken, dass es von einem höheren Kohlehydratbestand ausging als das entpankreaste Thier.

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen folgendes:

Der diabetische Vogel bewältigt seinen natürlichen Kohlehydratvorrath in derselben Zeit wie der gesunde. Erhöht man wegen seines niedrigeren Kohlenhydratbestandes letzteren durch Einfuhr geringer Zuckermengen, so scheint das diabetische Thier sein Kohlehydrat etwas, wenn auch nur wenig, langsamer zu verbrauchen wie das Thier mit Pankreas.

VI.

Experimentelle Untersuchungen der normalen und pathologisch beeinflussten Druckschwankungen im Brustkasten.

Von

Dr. med. Theodor Büdingen in Freiburg i. B.

(Mit 17 Abbildungen im Text.)

Die Lösung des technischen Problems einer directen Bestimmung der normalen Druckschwankungen im Brustkasten des lebenden Thieres muss an folgende Fragen anknüpfen: Wie kann eine diesem Zwecke dienstbare Canüle in den Raum zwischen Brustwand und Lunge ohne Verletzung der letzteren und ohne Herstellung eines Pneumothorax eindringen? Wie ist es möglich, die innere Mündung dieser Canüle bei den Bewegungen der inspiratorisch sich vorwölbenden Lunge offen zu erhalten? Auf welche Weise lässt sich eine derartige mit einem Manometer oder Schreibapparate communicirende Canüle trotz Hebungen und Senkungen der Brustwand in unveränderlicher Stellung zur Lunge fixiren? Bevor ich zur Schilderung des von mir construirten Apparates übergehe, welchem die Beseitigung der angedeuteten Schwierigkeiten gelang, erscheint es angezeigt, der bisherigen Methoden zur Bestimmung des Druckes im Brustkasten zu gedenken. — Bekanntlich legt sich die Lunge unter dem Drucke der atmosphärischen Luft der Wandung der luftleeren Brusthöhle an, während die Elasticität ihres gedehnten Gewebes sie zu contrahiren strebt. Diese Tendenz findet ihren Ausdruck in einem im Brustraum herrschenden unter-atmosphärischen, sogenannten negativen Drucke, welcher, um die Donders'sche Erklärung zu wiederholen, um so viel kleiner ist, als der atmosphärische, wie die Elasticität der Lunge beträgt. Erschlossen wurde dieser Druck zunächst von James Carson, am schärfsten formulirt und durch eine bessere Methode

festgestellt von Donders. Dieselbe ist, wie bekannt, eine indirecte und versagte daher beim lebenden Thiere.

Zur Erzielung einer directen manometrischen Bestimmung der Druckschwankungen führte Ludwig 1847 eine mit einem Wassermanometer in Verbindung gebrachte Sonde in die Brusthöhle ein. Dieselbe war an ihrem Ende mit einer mit Wasser gefüllten Kautschukblase versehen. Seit dieser Zeit wurden eine Reihe von anderen Vorschlägen zur Ausführung gebracht, welche in der trefflichen Arbeit von Heynsius[1]) über die Grösse des Thoraxdruckes bei ruhiger Athmung eine erschöpfende Kritik erfahren. Heynsius leitete an frischen Thierleichen (Hund oder Kaninchen) eine Art von künstlicher Athmung ein, indem er nach Oeffnung der Bauchhöhle das Zwerchfell durch einen Gehülfen bis zur Aufnahme der erforderlichen Luftmenge herabziehen liess, welche in genauer Dosirung durch einen mit der Trachea in Verbindung stehenden Apparat unter Luftdruck eingesaugt werden konnte; und zwar bestimmte Heynsius das einzusaugende Luftquantum einmal nach dem Gewichte des Thieres unter Zugrundelegung der Erfahrung, dass ein Mensch von 72 kg Gewicht durchschnittlich 500 ccm einathmet, oder nach dem Ausfalle der spirometrischen Untersuchung, welche er zuvor an dem betreffenden lebenden Thiere vorgenommen hatte. Nach Abschluss dieser künstlich eingeathmeten Luftmenge wurde die Brusthöhle eröffnet und der Donders'sche Druck notirt. Daraus, dass Heynsius sich zu einer solchen umständlichen indirecten Methode bequemte, ist zu entnehmen, wie wenig er von der directen Bestimmung hielt. In der That stehen derselben eine Reihe von Heynsius klar erkannter, oben geschilderter Schwierigkeiten im Wege.

Von den nach der Publication von Heynsius bekannt gegebenen Apparaten ist in erster Linie die Mediastinalcanüle von Knoll zu erwähnen, welche ursprünglich zur Bestimmung der Volumschwankungen angegeben wurde. Dieselbe besteht aus Metall und endigt mit einer scharfen Stahlspitze. Ihr Hohlraum mündet nach aussen durch ein weites, auf der convexen Seite des Röhrchens angebrachtes Fenster[2]). Sie wird auf der einen Seite des Sternum ein-, die Spitze auf der anderen Seite wieder herausgestossen. Das Fenster kommt dabei in den Herzbeutel zu liegen. Unfraglich lassen sich damit Druckbestimmungen ausführen, aber nicht bei allen Thieren, sondern nur bei solchen, deren Pericard der Brustwand anliegt und nicht wie

1) Pflüger's Archiv. Bd. XXIX. 1881.

2) Langendorff, Physiologische Graphik 1891.

z. B. bei Hunden durch die vorn zusammenstossenden beiderseitigen Pleurablätter überdeckt ist, so dass eine Verletzung der Lunge unvermeidlich ist.

Das ist der eine Nachtheil, der andere besteht darin, dass mittelst dieser Mediastinalcanüle allerdings der im Mediastinum herrschende, durch den Einfluss beider Brusthöhlen bedingte Druck, nicht aber derjenige einer jeden Seite für sich ermittelt werden kann, was unter pathologischen Verhältnissen von allergrösster Wichtigkeit ist. Auf andere Weise suchte Meltzer den Druck im Thorax zu bestimmen. Er geht bei Kaninchen und Hunden mit einem Katheter in die eröffnete hintere Wand der Speiseröhre ein, ein Weg, der von retropharyngealen Abscessen benutzt wird, schiebt den Katheter hinter und parallel dem Oesophagus nach unten und kommt in das hintere Mediastinum. Je nach der Tiefe des Eindringens erhält er verschiedene von oben nach unten zunehmende Druckwerthe und schliesst daraus, dass in den verschiedenen Abschnitten und dementsprechend auch in der Pleurahöhle thatsächlich ein verschiedener Druck herrsche, welcher z. B. in der Nähe der Lungenspitze am geringsten sei und die Disposition derselben zur Tuberculose bedinge. Derartige Unterschiede konnten, wie gleich hier bemerkt sein soll, bei Einführung meines Apparates in verschiedene Intercostalräume nicht gefunden werden. Weiterhin empfahl Meltzer zur Controle des negativen Druckes eine von ihm erfundene, in der Zeitschrift für Instrumentenkunde publicirte Pleuracanüle. Das Abweichende von anderen Canülen besteht in der Anbringung zweier zum Canülenlumen concentrischer Scheiben, von denen die eine gegen die andere verschieblich ist. Die eine wird mit dem Canülenende in die Brusthöhle eingeführt, die andere presst gegen die äussere Brustwand, so dass ein luftdichter Abschluss entsteht. Wie jedoch der Apparat ohne Eindringen von Luft eingeführt werden soll, ist aus der Beschreibung nicht ersichtlich.

Unzweifelhaft lässt er sich dagegen zur Herstellung eines Pneumothorax verwerthen und dürfte bei Beobachtung desselben gute Dienste leisten. Ich komme nun zur Beschreibung meines Apparates.

Der Thoraxdruckmesser)* (s. Abbildung).

Derselbe besteht aus einer Troicarthülse *a* mit schräg zugeschnittener, scharf zulaufender Spitze *b*. Das andere Ende der Hülse ist

*) Anmerkung: Der Apparat wurde nach meinen Angaben in sorgfältigster Weise von Herrn Instrumentenmacher Fischer, Kaiserstr. Freiburg i. Br. angefertigt.



festgelöthet an die Kapsel *c*. In der Hülse befindet sich ein beweglicher, hohler, 2 mm dicker Bolzen *d*, der vorne zwei Fenster *e* hat und hinten zwei längliche Oeffnungen *f*, welche der Höhe des mit der Hülse verbundenen Hahnes *g* entsprechen. Ueber die Endröhre des Halses wird ein Gummischlauch gezogen, der wiederum mit einem Manometer oder einem Schreibapparate verbunden ist. Auf die Endplatte *h* des Bolzens drückt eine in der Kapsel liegende Spirale *i* bei aufgeschraubtem Kapseldeckel *k* an. Für luftdichten Abschluss ist durch Einschaltung eines platten Lederringes *l* Sorge getragen. Beim Einstechen des Apparates in die Brustwand weicht der Bolzen zurück, während die Spitze der Troicarthülse zur Wirkung kommt. Sobald diese die Pleura costalis angeritzt hat, springt der Bolzen vor, drängt die Lunge zurück und schützt sie dadurch vor Verletzung. Damit die Fenster des Bolzens durch die sich bewegende Lunge nicht in die Hülse zurückgeschoben, die Communication mit der Brusthöhle also nicht aufgehoben werden kann, wurde ein mitten durch den Kapseldeckel gehender, verschieblicher Stengel *m* angebracht, welcher, niedergedrückt, den Weg durch die Spirale nimmt und auf die Endplatte des Bolzens zu stehen kommt. Später erwies sich diese Vorrichtung als überflüssig, weil der durch die Spirale niedergehaltene Bolzen einen Druck von 250 g, ohne zurückzuweichen, aushält, d. h. einen Druck, der höher ist, als er je innerhalb der Pleurahöhle auftritt. Als Handgriff beim Einstechen dient die auf den Kapseldeckel aufgesetzte hohle, abschraubbare Hülse *n*. Ausserdem ist noch die um die Troicarthülse *a* drehbare Kapsel *o* vorgesehen. Sie ermöglicht, dass je nach ihrer Einstellung der Apparat tief oder weniger tief in die Brusthöhle eingebracht und unveränderlich festgehalten werden kann. Ferner dient sie durch ihre Füllung mit Lanolin dem luftdichten Abschlusse.

Durchschnitt.

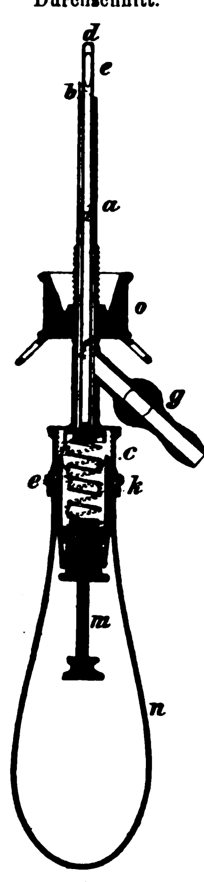


Fig. 1.

G e b r a u c h s a n w e i s u n g. Was die Einführung des Thoraxdruckmessers anlangt, so gelten folgende Regeln. Zuerst wird ein Hautschnitt an einer, keiner der interlobären Lungenfurchen entsprechenden Stelle eines Intercostalraumes gemacht, der Bolzen des

Thoraxdruckmessers auf seine schnellende Kraft geprüft, die Kapsel mit Lanolin gefüllt, möglichst dem Bolzenende genähert und dieses in eine Lösung von schwefelsaurer Magnesia getaucht, wodurch der Verschluss der an ihm befindlichen Fenster durch Blutgerinnsel meist verhütet wurde. Dann wird in senkrechter Richtung zur Körperoberfläche in die Hautwunde eingestochen und unter beharrlichem Drucke vorgestossen. Schliesst man aus einer gewissen Tiefe des Eindringens auf die Nähe der Pleura costalis, so geht man unter langsamen, rotirenden Bewegungen vor. Man hüte sich vor zu gewaltsamem Zustossen. Denn je grösser der aufgewendete Druck ist, um so weniger hat man den Ausschlag bei plötzlicher Verringerung des Widerstandes in seiner Gewalt. Das Vorspringen des Bolzens hört man bisweilen mit blossem Ohre, ausserdem wird es dem Gefühle der bewegenden Hand mitgetheilt, und endlich lässt es sich durch das widerstandslos erfolgende Vorschieben des Stempels direct nachweisen.

Anordnung der Versuche und die Fehlerquellen.

Das Thier, Kaninchen oder Hund, wurde auf den Operationstisch festgebunden. Die Kaninchen bekamen vorher Aether, Chloroform oder Chloral, die Hunde meist grössere Dosen Morphium. Nach eingetretener Wirkung wurde der Thoraxdruckmesser eingestochen und mittelst Gummischlauches die Verbindung mit einem Schreibapparate hergestellt, welcher in seiner Construction dem Marey'schen tambour envegistrateur sich anlehnt, dagegen durch kleineren Luftraum der Kapsel und deshalb geringere Empfindlichkeit der darüber gespannten Membran sich von ihm unterscheidet; als Schreibfläche diente das Ludwig'sche Trommelkymographion. Später wurde, um den Luftraum innerhalb des Schreibapparates noch zu verkleinern, der zuvor benutzte Apparat durch folgende Vorrichtung ersetzt, die ich Herrn Privatdocent Dr. Nagel verdanke. Es wurde ein unten abgeschnittenes Reagenzgläschen genommen, sein unteres Ende mit einem Gummistöpsel verschlossen, durch welchen zwei rechtwinkelig abgebogene Glasröhrchen gingen. Der Raum zwischen innerer Wand des Reagenzglases und diesen Röhrchen wurde durch geschmolzenes Paraffin ausgefüllt. Dann wurde durch eine Gummimembran der übrig gebliebene kleine trichterförmige Luftraum, in welchen die Oeffnungen der Glasröhrchen mündeten, abgeschlossen. Auf der durch die Druckschwankungen im Thorax bald inspiratorisch eingezogenen, bald exspiratorisch vorgewölbten Gummimembran bewegte sich die angebrachte Hebelvorrichtung des zuvor gebrauchten Schreibers, welche gleich dem Reagenzglase an einem Stative befestigt war. Das umgebogene Ende

der einen Glasröhre musste selbstverständlich zuvor durch einen kurzen dicken Gummischlauch von engem Lumen mit dem Thoraxdruckmesser verbunden sein. Das andere Röhrchen war eine enge Thermometerröhre, über deren umgebogenes Ende ein Gummischlauch mit endständigem Quetschhahn gezogen wurde. War letzterer geöffnet und der Thoraxdruckmesser und Schreibapparat verbindende Gummischlauch abgeklemmt, so diente das Röhrchen dem Druckausgleiche zwischen atmosphärischer Luft und dem Raume unterhalb der Gummimembran, so dass als Index für den an dem Versuchstage herrschenden Luftdruck die Abscisse auf die berusste Fläche gezeichnet werden konnte, daher es auch als Abscissenröhre bezeichnet wurde. Bei geöffnetem Hahn des Thoraxdruckmessers und offenstehendem Gummischlauche wurde gelegentlich der Pneumothorax-Versuche Luft durch die Abscissenröhre in die Pleurahöhle eingelassen. — Selten dauerte ein Versuch weniger als eine Stunde. Zwei Personen sind immer erforderlich. Denn der Thoraxdruckmesser muss von einer Person in seiner Lage festgehalten werden, während die andere experimentirt. Die Befestigung des Apparates mittelst eines um den Leib des Thieres geschlungenen Gummigurtes, dessen Haken in die Oesen der drehbaren Kapsel griffen, bewährte sich nicht. Unmittelbar nach den Experimenten fand die jedesmalige Graduirung des Schreibapparates statt. Die erhaltenen Maassstäbe gaben sicheren Aufschluss über die Grösse der Druckschwankungen, über die Entfernung der inspiratorisch tiefsten und exspiratorisch höchsten, bezw. nächsten Punkten von der Abscisse. Die Angabe erfolgt in mm Wasser und ist je nach dem Stande der Curve unter oder über der Abscisse negativ oder positiv.

Die Abscisse selbst wurde Anfangs jedesmal vor Beginn einer neuen Reihe auf die berusste Tafel der rotirenden Trommel aufgeschrieben. Sie konnte 10—15 mal notirt werden, ohne dass irgendwie beträchtliche Luftmengen in die Pleurahöhle eindrangen, freilich mussten gegen Ende des Versuches auch diese geringen Quantitäten eine Annäherung der Curve an die Abscisse bedingen, wie sie in der That bei verschiedenen Bestimmungen in der oder den letzten aufgenommenen Reihen zum Ausdruck kommt. Darin ist also eine Fehlerquelle zu sehen, welche indes bei Eliminirung der zuletzt erhaltenen Resultate wegfällt. Bei späteren Versuchen wurde zur Aufzeichnung der Abscisse ein unveränderlicher, am Tambour befestigter Schreiber verwendet. Ein weiterer in Berechnung zu ziehender Uebelstand ist das Eindringen der Troicartspitze in den Raum zwischen 2 Lungenlappen, in welcher Stellung die vorderen Fenster des Bolzens vor Anzeige des vollen exspiratorischen Druckes geschlossen werden

können. Der Sectionsbefund, welcher regelmässig sofort nach Tödtung des Thieres aufgenommen wurde, entschied über die Zuverlässigkeit der Curven. Auf der Fläche der Pleura pulmonalis hinterlässt nämlich der einschnellende Bolzen eine deutliche, die Stellung des Thoraxdruckmessers in der Pleurahöhle kennzeichnende Marke, welche in einer geringen, die Breite des Bolzenendes kaum überschreitenden Sugillation besteht. Liegt die letztere zwischen den Lungenlappen, bezw. auf der den interlobären Raum begrenzenden Fläche, so sind selbstverständlich die Resultate mit Vorsicht zu verwerthen. Auch die Frage, wieweit der Bolzen eingedrungen ist, will berücksichtigt sein. Bei voluminösem Lungenorgan und geräumigem Brustkasten wird ½ cm entfernter oder näher der Brustwand von geringem Einfluss auf die Curven sein, was gleich zu Anfang der Versuche durch Einschieben und Herausziehen des Bolzens für Hunde erprobt und festgestellt wurde. Manometrische Differenzen über 20 mm H_2O wurden selbst bei Differenzen von 3 cm in der Stellung des Apparates innerhalb der Brusthöhle, welcher im Allgemeinen 1—1½ cm tief stand, nicht beobachtet. Diese Fehlerquelle ist daher bei Hunden zu vernachlässigen. Anders liegen die Verhältnisse bei Kaninchen, und es darf nicht verschwiegen werden, dass kleinere als die verwendeten Thoraxdruckmesser, bezw. eine geringere Entfernung des Bolzenendes von der festen Stand gewährenden Kapsel zweckmässiger gewesen wäre. Leider ergab sich diese Thatsache erst aus den letzten der angestellten Versuche. Besonders bei Bewegungen des Apparates nach vorn oder hinten wurden Differenzen bis 50 mm H_2O registrirt. Nur eine Tafel dürfte den Anforderungen einer exacten Bestimmung der normalen Druckschwankungen beim Kaninchen genügen. Bei diesem Versuche (18. Juni) war das Instrument im 2ten J. C. R. eingestochen worden und war, ohne die Lungenspitze zu verletzen, in den Mittelfellraum eingedrungen, dessen Gefässe etc. gleichfalls vor Läsion bewahrt blieben. In den übrigen Fällen waren die Lungen meist 2 cm zurückgedrängt worden, was bei dem engen Brustraum des Kaninchens in Betracht zu ziehen ist. Oft stand auch die Spitze des Apparates in der durch 2 Lungenlappen gebildeten Tasche, einmal war sie sogar zwischen unterer Lungenfläche und Zwerchfell eingedrungen. Das Kaninchen ist aber auch insofern kein geeignetes Untersuchungsobject, als es eine sehr leicht zu verletzende Lunge besitzt, wie sich aus der Zerreissbarkeit bei einer nur geringen Saugwirkung ergiebt. Ferner ist der Brustkorb sehr nachgiebig, und die Zwischenrippenräume, welche der Bolzen zu durchdringen hat, sind sehr eng. Die beim Einstossen erforderliche Kraft ist daher gross, und ihr Ausschlag liegt selbst bei

grosser Vorsicht und erlangter Fertigkeit des Operirenden nicht hinreichend in seinem Willen. In Rücksicht darauf ist eine Reihe der vom Kaninchen gewonnenen Curven nicht verwerthbar. —

Wird im Folgenden von einem Hunde oder Kaninchen ohne weiteren Zusatz gesprochen, so ist immer ein Thier mit unverletzten Lungen gemeint. Die mitgetheilten Durchschnittswerthe sind stets aus einer grösseren Anzahl von Druckwerthen genommen. Erheblichere Divergenzen von der Durchschnittszahl werden allemal mitgetheilt. Nach diesen Vorbemerkungen komme ich zur Besprechung der

Curven bei ruhiger Athmung.

Von Normalcurven kann nicht gesprochen werden, da die Athmung des Thieres durch die Nothwendigkeit der Narkose beeinflusst ist. Indes kommen sie der Norm jedenfalls näher als Versuche an wachen, sich sträubenden Thieren, deren ganze sensible Sphäre durch den schmerzhaften Eingriff sich in Aufruhr befindet. Um die Druckschwankungen bei ruhiger Athmung zu veranschaulichen, sind die Curvenbilder (Fig. 2) von einem Hunde und (Fig. 3) von einem Kaninchen beigefügt. Bei der Inspiration senkt sich die Curve, erreicht

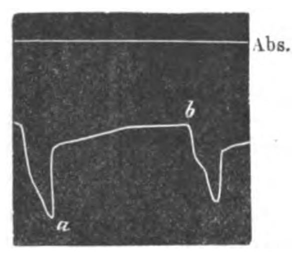


Fig. 2.
Normale Curve bei ruhiger Athmung des Hundes. *a* Inspirations-, *b* Exspirationsgipfel.*)

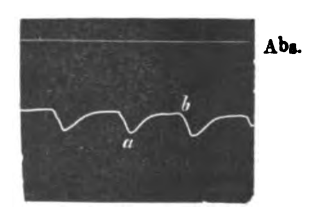


Fig. 3.
Normalcurve vom Kaninchen.

auf der Höhe der Einathmung ihren Fusspunkt und steigt mit beginnender Exspiration zuerst rasch, zuletzt in beträchtlich verlangsamtem Tempo wieder an, oder aber — in den selteneren Fällen — bricht der exspiratorische Curvenschenkel nach steilem Anstieg plötzlich ab, und es schliesst sich in fast rechtwinkeliger Anlehnung die Athempause an, welche durch eine parallel zur Abscisse verlaufende Linie angedeutet ist (Plateauform der Curve). Dies von der Form der Curven bei ruhiger Athmung. Bei der Betrachtung der Athemcurven sind besonders 2 Punkte innerhalb einer Druckschwankung in's Auge zu

*) Bemerkung: Abs. = Abscisse, S. = Secundenzeiger.

fassen, nämlich der der Abscisse nächste Punkt, welcher den tiefsten Exspirationsstand, und der von der Abscisse entfernteste Punkt, welcher den höchsten Inspirationsstand angiebt. Besonders der erstgenannte ist wichtig. Denn da bei gewöhnlicher Exspiration keine vollständige Entspannung des Lungengewebes eintreten kann, so zeigt er zugleich die Inanspruchnahme der Lungenelastizität bei Exspirationsstand des Thorax an. Der Abstand zwischen ihm und der Abscisse in mm H_2O angegeben, ist also der Ausdruck für einen durch die Athmung nur wenig veränderlichen Spannungszustand des elastischen Lungengewebes. Die Ausmessung der Curven, welche von 4 Hunden an 5 Versuchstagen erhalten wurden, lieferte folgende Tabellen.

Tabelle I.

Datum des Versuches	Thier	Reihe der Curven	Operirte Seite	Mittlere Werthe bei		Differenz zwischen I. u. E.	Mitteldruck
				Exspir.	Inspir.		
17. Juni	Hund, Rattenfänger	I.	rechts	— 55	— 160	105	— 107,5
"	"	II.	"	— 48	— 170	122	— 109,0
"	"	III.	"	— 48	— 150	102	— 99,0
"	"	IV.	"	— 46	— 148	102	— 97,0
Durchschnittswerthe sämmtlicher Curvenreihen				— 49	— 157	108	— 103

Tabelle II.

Datum des Versuches	Thier	Reihe der Curven	Operirte Seite	Mittlere Werthe bei		Differenz zwischen I. u. E.	Mitteldruck
				Exspir.	Inspir.		
22. Juni	Derselbe Hund	I.	links	— 44	— 115	71	— 79,5
"	"	II.	"	— 43	— 113	70	— 78
"	"	III.	"	— 48	— 110	62	— 79
"	"	IV.	"	— 53	— 95	42	— 74
Durchschnittswerthe sämmtlicher Curvenreihen				— 47	— 108	61	— 78

Tabelle III.

Datum des Versuches	Thier	Reihe der Curven	Operirte Seite	Mittlere Werthe bei		Differenz zwischen I. u. E.	Mitteldruck
				Exspir.	Inspir.		
31. Juli	Dachshund	I.	rechts	— 76	— 102	32	— 86
"	"	II.	"	— 75	— 102	27	— 88,5
"	"	III.	"	— 63	— 100	37	— 81,5
"	"	IV.	"	— 60	— 105	45	— 82,5
"	"	V.	"	— 60	— 99	39	— 79,5
"	"	VI.	"	— 60	— 98	38	— 79
Durchschnittswerthe sämmtlicher Curvenreihen				— 65	— 101	36	— 83

Tabelle IV.

Datum des Versuches	Thier	Operirte Seite	Druck bei Exspirat.	Druck bei Inspirat.	Differenz zwischen In- und Exspirat.	Mitteldruck
18. Juli	Hund,	rechts	— 60	— 85	25	— 72,5
„	Spitz	„	— 60	— 78	18	— 69
„	„	„	— 55	— 80	25	— 67,5
„	„	„	— 55	— 80	25	— 67,5
„	„	„	— 55	— 80	25	— 67,5
Durchschnittswerthe v. 5 Druckschwankungen			— 57	— 81	24	— 69

Tabelle V.

Datum des Versuches	Thier	Operirte Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Operirte Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Zahl d. Athemzüge in d. Min.
3. Aug.	Hund,	links	— 50	— 122	72	— 86	rechts	— 70	— 160	90	— 115	
„	Ratten-	„	— 50	— 124	74	— 87	„	— 75	— 183	108	— 129	
„	fänger	„	— 50	— 123	73	— 86,5	„	— 70	— 190	120	— 130	
„	„	„	— 50	— 120	70	— 85	„	— 70	— 160	90	— 115	
„	„	„	— 48	— 123	73	— 85,5	„	— 70	— 170	100	— 120	
„	„	„	— 53	— 125	72	— 89	„	— 70	— 185	115	— 127,5	
„	„	„	— 55	— 130	75	— 92,5	„	— 70	— 175	105	— 122,5	11
„	„	„	— 50	— 140	90	— 95	„	— 70	— 200	130	— 135	
„	„	„	— 50	— 130	80	— 90	„	— 75	— 190	115	— 132,5	
„	„	„	— 50	— 120	70	— 85	„	— 70	— 140	130	— 105	
„	„	„	— 48	— 135	87	— 91,5	„	— 75	— 175	100	— 125	
„	„	„	— 50	— 120	70	— 85	„	— 70	— 185	115	— 127,5	
„	„	„	— 55	— 135	80	— 90	„	— 80	— 200	120	— 140	
„	„	„	— 55	— 145	90	— 100	„	— 75	— 180	105	— 127,5	
Durchschnittswerthe von 14 Druckschwankungen			— 51	— 128	77	— 89	„	— 72	— 178	106	— 125	

Tabelle VI.

Zusammenfassung der Durchschnittswerthe der 4 vorausgegangenen Tabellen.

Datum	Thier	Operirte Seite	Durchschnittswerthe bei		Differenz	Mitteldruck
			Exspiration	Inspirat.		
17. u. 22. Juni	Hund, Rattenfänger I.	rechts und links	— 48	— 133	85	— 90
31. Juli	Dachshund	rechts	— 65	— 101	36	— 83
18. Juli	Spitz	rechts	— 57	— 81	24	— 69
3. August	Rattenfänger II.	links	— 51	— 128	77	— 89
„	„	rechts	— 72	— 178	106	— 125

Tabelle VII nach Heynsius.

Die folgenden von Heynsius auf indirectem Wege erhaltenen Resultate zum Vergleiche herangezogen.

Thier	Umfang der beobachteten Druckschwankungen bei Exspiration	Umfang der beobachteten Druckschwankungen bei Inspiration		Beobachtete Differenzen zwischen In- und Exspiration	Mitteldruck
		A. Quantum der aufzunehmenden Luft berechnet	B. Quantum der aufzunehmenden Luft spirometrisch bestimmt		
Hund	— 52 bis — 66	— 85 bis — 118	— 114 bis — 174	A 34 bis 55 B 67 bis 108	A — 80 B — 101

Jede der fünf ersten Tabellen, welche aus der Ausmessung von mehr als 100 Druckschwankungen hervorgegangen ist, zeigt eine augenfällige Constanz in den exspiratorischen Werthen, während die Druckunterschiede bei der Einathmung zum Theil recht bedeutende sind. Das gleichzeitige Registriren des Druckes beider Seiten (Tabelle V) ergab constante Unterschiede (durchschnittlich 21 mm H_2O) bei der Exspiration zwischen rechts und links und sehr wechselnde Differenzen bei der Inspiration, welche im Wesentlichen durch die sonderbaren Druckänderungen bei der inspiratorischen Thätigkeit der rechten Seide bedingt sind. Es lässt sich die Vermuthung nicht zurückdrängen, dass hier ein Fehler in der Graduirung, bezw. Herstellung des betreffenden Maassstabes erfolgt ist. Jedenfalls erscheint es geboten, bevor naheliegende Folgerungen gezogen werden, diesen Versuch zu wiederholen, zumal auch Perls[1]) für pathologische Verhältnisse beträchtliche Verschiedenheiten zwischen rechts und links constatiren konnte. Der Vergleich mit den von Heynsius auf indirectem Wege ermittelten Werthe brachte sehr annehmbare Resultate. Der exspiratorische Athemdruck meiner Versuchshunde schwankt zwischen — 48 und — 72 im Durchschnitt, derjenige der Versuchshunde von Heynsius zwischen — 52 und — 66; die inspiratorische Athemgrösse meiner Thiere beträgt zwischen — 81 und — 178. Heynsius erhielt, je nachdem das Quantum der durch künstliche Athmung aufgenommenen Luft zuvor berechnet oder bestimmt worden war (s. Seite 3), 85—118 oder 114—174 mm H_2O.

Anmerkung: Aus den Tabellen VI und VII erhellt eine fast vollständige Uebereinstimmung der nach Heynsius und nach meiner

1) Ueber die Druckverhältnisse im Thorax bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. VI. 1869.

Methode gewonnenen exspiratorischen Werthe. Der Umfang der inspiratorischen Druckwerthe hingegen erscheint nach Heynsius, wenn jede seiner 2 Bestimmungsarten für sich betrachtet wird, kleiner. Die von mir erhaltene grössere Differenz zwischen niedrigsten und höchsten inspiratorischen Druckwerthen erklärt sich dadurch, dass ich an lebenden Thieren mit innerhalb eines jeden Versuches wechselnden Athmungsgrössen experimentirte, während Heynsius Messungen an Kadavern nach Einsaugung constanter Luftmengen ausführte. Jedenfalls gewährt diese Zusammenstellung ein beruhigendes Gefühl gegenüber der Frage nach der Zuverlässigkeit meiner Bestimmungsmethode, ebenso wie sie dem indirecten Verfahren von Heynsius ein unzweifelhaftes Berechtigungszeugniss ausstellt. Weil's directe Druckmessungen bei normalen Brustorganen sind in so geringer Anzahl ausgeführt worden, dass sie einer vergleichenden kritischen Betrachtung nichts Erspriessliches leisten können. Von theoretischem Standpunkte sind sie sicherlich nur mit grosser Vorsicht zu verwerthen.

Die Druckbestimmung am Kaninchen

mit unverletzter Lunge lieferte nur eine Tabelle, welche aus den entsprechenden, ruhige Athmung registrirenden Curven gewonnen ist, und eine weitere, deren zugehörige Curven eine lebhaftere Athmung als gewöhnlich darstellen. Sie folgen:

Tabelle VIII.

Datum	Thier	Operirte Seite	Reihe der Curven	Mittlerer Druck bei Exspiration	Mittlerer Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspiration	Mitteldruck
18. Juni	Kaninchen	rechts	I.	— 37	— 40	3	— 38,5
„	„	„	II.	— 45	— 60	15	— 52,5
„	„	„	III.	— 37	— 61	24	— 49
„	„	„	IV.	— 28	— 55	27	— 41,5
„	„	„	V.	— 30	— 40	10	— 35
„	„	„	VI.	— 27	— 55	28	— 41
Durchschnittswerthe der 6 Reihen . . .				— 34	— 52	18	— 43

Bemerkung: Spitze des Thoraxdruckmessers über die rechte Lungenspitze in das Mediastinum ohne Verletzung der Gefässe etc. eingedrungen. Einstichstelle: 2. Intercostalraum 2 Finger breit vom Brustbein.

Tabelle IX.

Datum	Thier	Operirte Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Operirte Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck
14. Juli Abends	Kaninchen	rechts	— 20	— 150	130	— 85	links	— 40	— 140	100	— 90
=	=	=	— 25	— 140	115	— 82,5	=	— 40	— 140	100	— 90
=	=	=	— 30	— 140	110	— 85	=	— 40	— 140	100	— 90
=	=	=	— 30	— 140	110	— 85	=	— 30	— 135	105	— 82,5
=	=	=	— 30	— 140	110	— 85	=	— 40	— 130	90	— 85
=	=	=	— 20	— 140	120	— 80	=	— 30	— 140	110	— 85
=	=	=	— 20	— 140	120	— 80	=	— 30	— 140	110	— 85
=	=	=	— 20	— 140	120	— 80	=	— 40	— 130	90	— 85
=	=	=	— 25	— 140	115	— 82,5	=	— 35	— 125	90	— 80
=	=	=	— 15	— 130	115	— 72,5	=	— 30	— 140	110	— 85
=	=	=	— 30	— 140	110	— 85	=	— 40	— 135	95	— 87,5
=	=	=	— 25	— 140	115	— 82,5	=	— 35	— 135	100	— 85
=	=	=	— 28	— 150	122	— 89	=	— 40	— 120	80	— 80
=	=	=	— 25	— 130	105	— 77,5	=	— 30	— 130	100	— 80
=	=		— 30	— 135	105	— 82,5	=	— 40	— 130	90	— 85
Durchschnittswerthe von je 15 Druckschwankungen . .			— 25	— 140	115	— 82		— 36	— 134	98	— 85

Die exspiratorischen Werthe in den mitgetheilten Tabellen (VIII und IX) schwanken zwischen 25 und 36, nach Heynsius zwischen 31 und 36, die inspiratorischen zwischen 52 und 140, nach Heynsius zwischen 60 und 111 mm H_2O.

Aus bereits erwähnten Gründen stehe ich nicht an, die von Heynsius ausgeführten Druckbestimmungen am Kaninchen für die zuverlässigeren zu erklären. Immerhin sind die Differenzen nicht bedeutend, so dass bei aller Skepsis gegenüber den absoluten Werthen das Curvenbild selbst, namentlich der Abstand zwischen exspiratorischen Gipfeln und Abscisse, Berücksichtigung verdient, vorausgesetzt dass derselbe nicht allzuklein ist.

Ueber die Entstehung des positiven Thoraxdruckes bei normalen Brustorganen.

Bei den ersten Versuchen konnte niemals ein positiver Druck constatirt werden. Erst als ein schlecht narkotisirtes Thier operirt und dessen Athmungsdruck aufgeschrieben wurde, wurden besonders beim Stöhnen des Hundes — es handelte sich um denselben Rattenfänger, von dem die Tabelle I stammt — bedeutende positive Ausschläge erhalten, deren Ausmessung sich nicht verlohnt, da der Schreibhebel gerade bei diesem Versuche schleuderte. Ich legte mir nun die Frage vor, auf welche Weise bei einem schwach narkoti-

sirten Thiere ohne Verschluss von Maul und Nase positiver Thoraxdruck hervorgerufen, und wodurch er andererseits unmöglich gemacht werden könnte. Die experimentelle Erzeugung desselben musste an die Setzung eines starken Reizes anknüpfen, da ja bei dem eben genannten Versuche aller Wahrscheinlichkeit nach der Schmerz die mitgetheilten Curven ausgelöst hatte. Es wurden daher wenige Tropfen einer verdünnten Essigsäurelösung mit der Pravaz'schen Spritze in die Trachea nach deren Freilegung injicirt. Sofort setzte, wie zu erwarten, ein Glottiskrampf ein und producirte bedeutende positive Erhebungen der Curven bis + 80 mm, welche nach Ausführung der Tracheotomie verschwanden und auf keine Weise wieder hervorge-

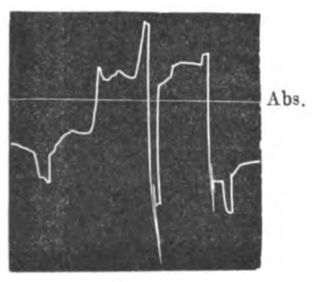


Fig. 4.
Wirkung eingespritzter Essigsäure vor der Tracheotomie.
(Die Curve überschreitet die Abscisse: positive exspiratorische Werthe.)

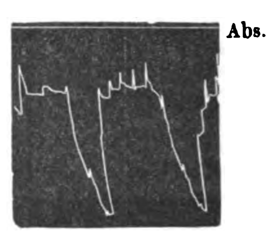


Fig. 5.
Wirkung eingespritzter Essigsäure nach der Tracheotomie.
(Die Curve bleibt unter der Abscisse. Tiefe Inspirationen.)

rufen werden konnten. Durch Injection von Essigsäure in die eröffnete Trachea werden von nun an tiefe Inspirationen ausgelöst. (Siehe Curven Fig. 4 und 5).

Danach darf also gesagt werden: Der positive Thoraxdruck kann unter sonst normalen Verhältnissen nur durch Verschluss oder Verengerung innerhalb der oberen Luftwege zu Stande kommen, und die Annahme ist berechtigt, dass schon bei starker Annäherung der Curven an die Abscisse an eine active Mitwirkung des oberen Respirationstractus gedacht werden muss, vorausgesetzt dass keine Luft in die Pleurahöhle eingedrungen ist. Diese Thatsache ist mit unseren allgemeinen Vorstellungen von dem Mechanismus der Athmung im Einklange. Denn ihnen zu Folge wird der thoracale Druckwerth selbst bei schnellen und kräftigen Athmungsbewegungen sich nur wenig von demjenigen entfernen, welchen wir erhalten, wenn wir den dem jeweiligen Dehnungszustand der Lunge entsprechenden Spannungswerth von dem auf der Innenfläche der Lunge lastenden Drucke (dem Alveolardruck) subtrahiren. Positive Werthe

des thoracalen Druckes sind also nur möglich, wenn der Alveolardruck den atmosphärischen erheblich übersteigt, und dies kann nur der Fall sein, wenn dem Ausströmen der Luft bedeutende Hindernisse entgegengestellt werden.

Nach Constatirung des positive Druckschwankungen beseitigenden Einflusses der Tracheotomie erschien es angezeigt, ihre Wirkung auf die Athmung überhaupt zu studiren. Davon handelt das nächste Capitel.

Einfluss der Tracheotomie auf die Athmung. Wechselndes Schliessen und Oeffnen der Trachealcanüle.

Durchgängig wurde die Tracheotomia inferior gemacht. Die eröffnete Trachea wurde, sofern dies nothwendig war, von Blut gesäubert und entweder durch Haken offen gehalten, oder es wurden Canülen eingeführt, um welche das periphere Ende der Luftröhre festgebunden wurde. Der lichte Durchmesser der bei Hunden gebrauchten Canülen war 5½—6½ mm, derjenige der Canülen für Kaninchen 3—4 mm, darunter eine Trachealcanüle nach Gad, deren Durchmesser 3½ mm betrug. Curven, welche den Einfluss der Tracheotomie auf eine zuvor völlig normale Athmungsthätigkeit demonstriren, besitze ich nur wenige, umsomehr Curven hingegen, welche die Beeinflussung pneumothoracischer Druckschwankungen durch die Oeffnung der oberen Luftwege zeigen. Denn in der Tracheotomie wurde ein wirksames Mittel auch zur Untersuchung des positiven Druckes bei Pneumothorax erkannt.

Folgende 4 Tabellen, die von normalen oder annähernd normalen Thieren stammen, mögen die Einwirkung der Tracheotomie veranschaulichen.

Tabelle X.

Datum	Thier	Seite	Thoraxdruck vor der Tracheotomie					Thoraxdruck nach der Tracheotomie				
			Mittlerer Druck bei Exspiration	Mittlerer Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspir.	Mittlerer Druck	Frequenz der Athmung pro Min.	Mittlerer Druck bei Exspiration	Mittlerer Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspir.	Mittlerer Druck	Frequenz der Athmung pro Min.
18. Juli	Hund Spitz II	links	— 57	— 81	24	— 69	15	— 61	— 81	20	— 71	17
3. Aug.	Rattenfgr.	"	— 25	— 210	185	—117,5	9	— 45	— 105	60	— 75	10
"	"	rechts	— 38	— 245	207	—141,5	9	— 53	— 110	57	— 81,5	10
16. Juli	Hund Spitz I	links	— 36	— 104	68	— 70	36	— 43	— 70	27	— 56,5	50
21. Juli	Kaninchen	rechts	— 24	— 99	75	— 62	56	— 26	— 54	28	— 40	107

Als Illustration diene Curvenbild Fig. 6 und 7. Die Zahlen der ersten Reihe lieferte ein wie das Ansaugeverfahren ergab, völlig unverletzter Hund, der zwei folgenden Reihen ein Rattenfänger, bei dem

vor Aufnahme der entsprechenden Curven ein offener Pneumothorax durch Ansaugung von 495 ccm Luft eingeschränkt worden war, die 4. Colonne stammt von einem Spitze, dessen rechte Lunge (diejenige der nicht schreibenden Seite) bei anderer Gelegenheit verletzt, durch Vernarbung aber laut Sectionsprotokoll wieder geheilt war, die 5. Colonne rührt von einem Kaninchen her, bei welchem sofort die Lunge angestochen, die Stelle der Läsion jedoch durch Blutgerinnsel geschlossen wurde, so dass daraus wie aus der Form der Curven Pneumothorax in Abrede gestellt werden kann. Wie die Tabelle zeigt,

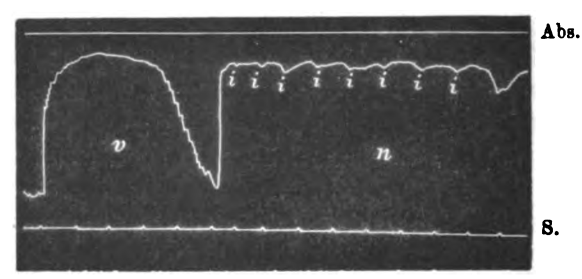


Fig. 6.
Einfluss der Tracheotomie auf eine annähernd normale Curve vom Hunde.
v Curve vor, *n* nach der Tracheotomie.
(Die letztere ist langgestreckt und durch eine grössere Zahl den Herzcontractionen entsprechender Intermissionen *i* unterbrochen.)

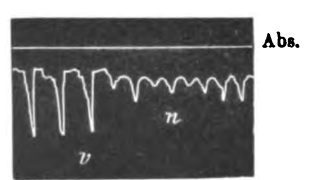


Fig. 7.
Curven vom Hunde. *v* vor, *n* nach der Tracheotomie.

findet nach vollzogener Tracheotomie eine zum Theil beträchtliche Herabsetzung der Differenz zwischen In- und Exspirationsdruck, mit Steigerung des Mitteldruckes, mit einer Ausnahme in der ersten Reihe statt. Das Gleiche gilt für die Negativität der inspiratorischen Ausschläge; sie wird in allen Beispielen herabgesetzt, während diejenige der exspiratorischen Werthe — Maximum 20 mm H_2O — zunimmt. Dass es sich dabei um keine vorübergehende, sondern um eine regelmässig mit der Oeffnung der Trachea verbundene Erscheinung handelt, ergiebt sich aus folgendem Versuche: Bindet man die Gad'sche Trachealcanüle in die Luftröhre ein, und geht man von der Canülenfreiluftathmung zur Canülenkehlkopfathmung über durch Drehung des

Canülenhahnes, so stellt sich die ursprüngliche Athmung sofort wieder her; bei erneutem Wechsel kehrt das Bild der Athmung bei offener Trachea zurück. Als Beispiel dieses Wechsels sei das Curvenbild vom 30. Juli Fig. 8 mitgetheilt, wiewohl die Lunge des Kaninchens,

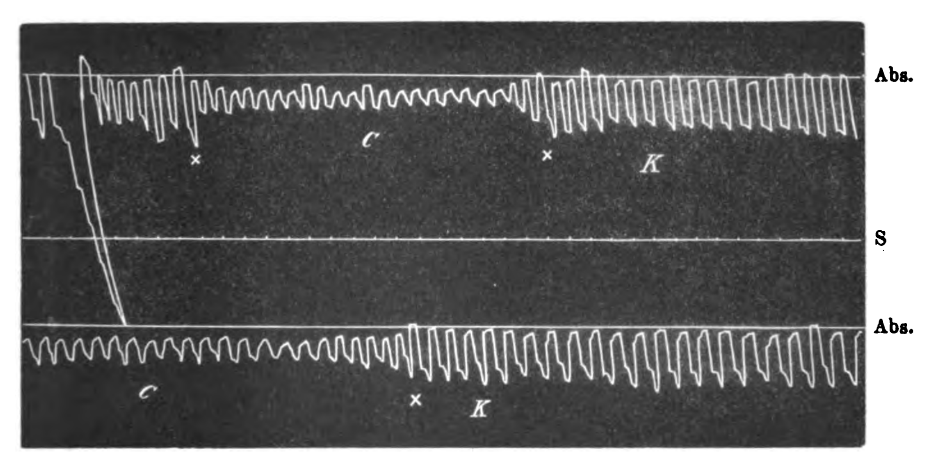


Fig. 8. Wechsel zwischen Canülen-Freiluft- und Canülen-Kehlkopf-Athmung. *x* Uebergangsstellen, *K* Athmung durch den Kehlkopf, *C* Athmung durch Trachea und Canüle.

von dem es stammt, verletzt war, und nach den Curven ein mässiger Grad von Pneumothorax anzunehmen ist. Die mindestens ½ Stunde fortgesetzten Wiederholungen des Versuches führten immer zu dem gleichen Resultate.

Nach rein mechanischer Betrachtung wird man auch dies Ergebniss verständlich finden, wenn man erwägt, dass nach der Tracheo-

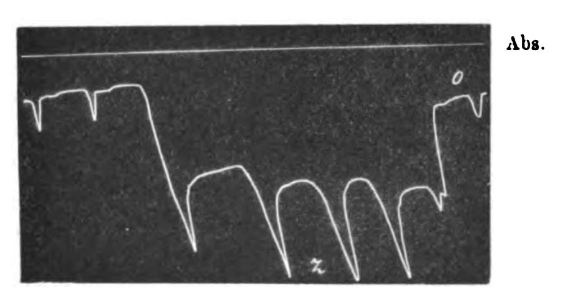


Fig. 9. Abwechselndes Schliessen und Oeffnen der Canüle. *o* offen, *z* zu.

tomie diejenigen Druckentwicklungen, welche zur Ueberwindung des Widerstandes in den Athmungswegen erforderlich sind, grossentheils

in Wegfall kommen, also die Schwankungen des Alveolardruckes sehr vermindert sein müssen. Namentlich werden schnelle Inspirationen mit einem geringen negativen Druckwerthe ausgeführt werden können. Indessen ist es fraglich, ob die zum Theil beträchtliche Einschränkung der thoracalen Druckschwankung hierauf allein zurückzuführen ist, oder ob daneben durch eine Modification der Athembewegungen selbst auch der Umfang des Luftwechsels eine Verminderung erfahren hat. Dass an derartige Einflüsse jedenfalls zu denken ist, zeigt die in den beiden letzten Fällen (einmal beim Hund, einmal beim Kaninchen) eingetretene starke Zunahme der Athmungsfrequenz.

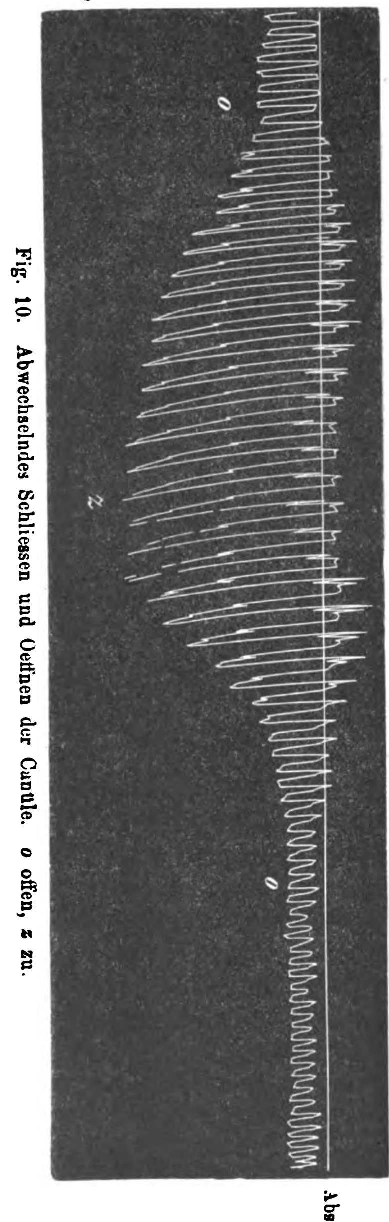


Fig. 10. Abwechselndes Schliessen und Oeffnen der Canüle. o offen, z zu.

Ferner wurden Versuche angestellt, bei welchen das Lumen der Canüle variirt, allmählich geschlossen und wieder geöffnet wurde. Trotz vollkommenen und nahezu 1 Minute dauernden Canülenschlusses geht die Curve (s. Fig. 9) nicht über die Abscisse, wird also nicht positiv. Hingegen nehmen die inspiratorischen Ausschläge successive zu, eine Erscheinung, die ihr klinisches Analogon in der Verlängerung des Inspiriums bei Larynx- und Trachealstenose hat. Andererseits sind auch Curven, so von einem Kaninchen (siehe Fig. 10) vorhanden, welche nach Canülenschluss positiven Druck aufweisen. Allerdings ist derselbe von geringer Höhe und wächst nicht in demselben Maasse, wie die negativen inspiratorischen Werthe, so dass der Mitteldruck negativ bleibt.

Ueber Entstehung, Einfluss und Beeinflussung des Pneumothorax.

Eine Nachprüfung der classischen Arbeit von Weil konnte nicht in meiner Absicht liegen, wohl aber ist eine Ergänzung derselben nach vier Richtungen möglich, und zwar

1. durch Mittheilung eines beobachteten Falles von langsam entstehendem Pneumothorax,
2. durch eine unten besprochene abweichende Art der Herstellung des Pneumothorax,
3. durch die Anwendung der Tracheotomie,
4. durch die gleichzeitige Bestimmung des Druckes auf der gesunden Seite.

Die Experimente wurden unter Zugrundelegung der von Weil herrührenden Eintheilung des Pneumothorax ausgeführt. Weil unterscheidet bekanntlich einen nach innen oder nach aussen oder doppelt-offenen Pneumothorax, ferner einen geschlossenen und einen Ventilpneumothorax. Der letztere geht entweder in einen mechanisch geschlossenen oder in einen organisch, durch Verklebung und Vernarbung der Rissstelle geschlossenen Pneumothorax über. Ein sehr leicht functionirendes Ventil kann jedoch auch im Verlaufe weniger Minuten den Tod herbeiführen, so dass es nicht mehr zur Ausbildung dieser Unterarten kommen kann. Die Werthe, welche Weil für die verschiedenen Pneumothoraxformen erhielt, stellte er in folgender Tabelle zusammen.

Tabelle XI nach Weil.

		Druck der Luft in mm Wasser			
		bei der Inspirat.	bei der Exspirat.	Mittel-druck	Differenz zwischen In-u. Exsp.
Geschlossen. Pneumothorax	Kaninchen	— 70	+ 30	— 20	100
	Hund	— 73	+ 5	— 34	78
Offener Pneumothorax . .	Kaninchen	— 4	+ 4	± 0	8
	Hund	— 5	+ 5	± 0	10
Ventilpneumothorax	Kaninchen	— 11	+ 50	+ 19	61
	Hund	— 86	+ 156	+ 35	243

Der von mir beobachtete Fall eines nach innen offenen, langsam entstehenden Pneumothorax, dessen zugehörige Curvenbilder zu viel Raum in Anspruch nehmen würden, lieferte folgende in abgekürzter Tabelle zusammengestellte Werthe:

Tabelle XII.

Datum	Thier	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Zunahme der Athemzüge in Proc.	Reihenzahl
18. Juni	Kaninchen	— 10	— 30	—	I
„	„	— 10	— 30	—	—
„	„	— 8	— 32	—	—
„	„	— 5	— 35	—	—
„	„	— 2	— 38	—	—
„	„	— 15	— 30	—	—
„	„	± 0	— 60	—	—
„	„	— 20	— 60	36	II
„	„	— 20	— 60	—	—
„	„	0	— 60	—	—
„	„	— 15	— 40	—	—
„	„	— 8	— 35	—	—
„	„	0	— 32	—	—
„	„	+ 5	— 40	—	—
„	„	— 20	— 50	36	III
„	„	— 20	— 260	—	—
„	„	0	— 60	—	—
„	„	— 10	— 42	—	—
„	„	+ 5	— 140	—	—
„	„	— 18	— 72	—	—
„	„	0	— 35	—	—
„	„	+ 5	— 30	—	—
„	„	+ 10	— 25	—	—
„	„	+ 15	— 20	—	—
„	„	+ 30	— 2	140	IV
„	„	+ 35	— 5	—	—
„	„	+ 32	— 10	—	—
„	„	+ 38	— 15	—	—
„	„	+ 25	— 15	—	—
„	„	+ 50	— 25	—	—
„	„	+ 30	— 15	—	—
„	„	+ 60	— 30	—	—
„	„	+ 30	— 15	—	—
„	„	+ 40	— 10	180	V
„	„	+ 40	— 15	—	—
„	„	+ 45	— 20	—	—
„	„	+ 35	— 15	—	—
„	„	+ 45	— 10	—	—
„	„	+ 60	— 25	—	—
„	„	+ 30	— 10	—	—
„	„	+ 50	— 10	—	—
„	„	+ 35	— 20	—	—
„	„	+ 40	— 15	—	—

Bemerkung: Rechte Seite schrieb. Stecknadelkopfgrosse Perforation im Mittellappen der rechten Lunge.

Als Resultat ist eine allmähliche Gesammtzunahme des Druckes zu verzeichnen. Die letzten recht erheblichen positiven Werthe gestatten die Annahme, dass es schliesslich zu einem Ventilpneumothorax gekommen ist, welcher seinem Wesen nach noch Luft bei der Inspiration ein-, aber keine mehr bei der Exspiration infolge der Kleinheit

der Perforationsöffnung austreten liess. Letztere trägt offenbar auch die Schuld an den zum Theil sehr erheblichen Druckschwankungen, welche den sonst regelmässigen Entwicklungsgang des zunehmenden Pneumothorax hier und da unterbrechen. Bei den anderen Versuchen wurde die Luft durch den Thoraxdruckmesser zugelassen, und zwar entweder momentan durch Oeffnen des Hahnes an dem nicht verbundenen Apparate — nach hergestellter Verbindung blieb das „Abscissenrohr“ (s. Seite 250) offen —, oder man liess sie durch das enge Abscissenrohr gewissermaassen einschleichen. Im ersteren Fall traten momentan positive Werthe auf, im letzteren konnte nur eine sehr langsame Luftfüllung der Pleurahöhle stattfinden und die Curven geben infolge dieses Einschleichverfahrens gleichfalls das anschauliche Bild eines sich nach und nach entwickelnden Pneumothorax. Je nach den individuellen Verhältnissen kommt es dabei zu bemerkenswerthen Ausnahmen von der als Typus nach Weil aufgestellten Tabelle VI. Der positive Druck kann vollständig ausbleiben und erst allem Anscheine nach durch sensible Reizung hervorgerufen werden. So wurden u. A. 9 Curvenreihen eines offenen Pneumothorax an einem Dachshunde am 31. Juli aufgenommen, dessen Lungen, wie die Section ergab, nicht durch die Operation verletzt waren und sich, ohne zu collabiren, aufblasen liessen. Die Druckmarke des vorspringenden Bolzens befand sich beiderseits auf den der Pleura costalis zugekehrten Lungenflächen. Während der Aufnahme der Curven, d. h. 16 Min. lang, stand das Abscissenrohr offen, und die atmosphärische Luft konnte in die Brusthöhle eindringen. Vor Herstellung des Pneumothorax ermitteln wir aus den 6 ersten Reihen einen mittleren Druck von — 65 mm für die Exspiration, von — 101 mm Wasser für die Inspiration; nach Oeffnung des Abscissenrohres sinkt der Druck in der ersten Reihe des entstehenden Pneumothorax auf — 30 Exspir., — 60 Inspir.; in der zweiten Reihe — 25 Exspir., — 45 Inspir.; in der dritten Reihe — 18 Exspir., — 42 Inspir.; in der vierten Reihe — 7 Exspir., — 35 Inspir.; in der fünften Reihe — 7 Exspir., — 35 Inspir.; in der sechsten Reihe $\pm$ 0 Exspir., — 35 mm H_2O Inspiration. Die folgenden drei Colonnen zeigen keine Fortschritte der Curven gegen die Abscisse. In der siebenten Reihe wird fünfmal vergeblich, und zwar sowohl bei In- wie bei Exspiration versucht, durch Schliessen des Abscissenrohres das nach Weil charakteristische Bild des geschlossenen Pneumothorax hervorzurufen. Positive Werthe waren jedoch nicht zu erhalten, wiewohl nach Allem eine hinreichende Füllung der Brusthöhle mit Luft angenommen werden darf. Sei es nun, dass die Narkose nachliess, oder dass das gerade vorgenommene Abnehmen und in Rücksicht auf stärkere Hebelaus-

schläge wieder erfolgte Ansetzen des Verbindungsschlauches zwischen Thoraxdruckmesser und Schreibapparat als Reiz wirkte, mit einem Male stellten sich andauernde positive Werthe bei der Exspiration ein. Dieselben können nicht auf das Conto etwa nach eingetretener Luft gesetzt werden, denn, wie gesagt, stand das Abscissenrohr 16 Min. offen. Auch der Moment des Abschlusses kann nicht von Ausschlag gebender Bedeutung gewesen sein. Vielmehr dürfte die mit der geschilderten Manipulation verbundene sensible Reizung eine kräftigere Action der Athemmuskeln und bei der Exspiration eine stärkere Compression den in der Pleurahöhle eingeschlossenen Luft mit consecutivem, positivem Druck hervorgerufen haben. Dagegen sehen wir in einem Falle vom 3. Aug. (Rattenfänger; Lungen unverletzt; Druckmarken oberflächlich), wo das gleiche Einschleichverfahren zur Herstellung eines Pneumothorax gewählt wurde, schon nach 1 Min. 40 Sec. positive Druckschwankungen auftreten. Dieses unterschiedliche Verhalten stimmt sehr gut mit ärztlichen Erfahrungen überein. In der Casuistik ist ein Fall verzeichnet, demzufolge ein Mann erst gelegentlich einer Musterung auf einen bestehenden Pneumothorax aufmerksam gemacht wurde. Hier ist die Annahme wohl zutreffend, dass es sich jedenfalls um ein sensibler Reizung wenig zugängliches Individuum handelte, dass die Entstehung des Pneumothorax keine plötzliche, sondern sehr allmähliche war, und dass positive Schwankungen mit der nothwendigen Folge zunehmender Verdrängungserscheinungen entweder ausgeblieben oder nur in geringem Maasse erfolgt sind. Das Gegentheil ist anzunehmen, wenn ein eben noch gesunder Mensch unter Erscheinungen einer plötzlich eintretenden, schweren Dyspnoe zusammenbricht und Pneumothorax constatirt wird. Wir schliessen also, dass je nach dem Maasse sensibler Erregbarkeit, bezw. ihrer Provocation durch grössere oder kleinere Reize die Curvenbilder bei eng — offenem Pneumothorax variiren. — Nach den eigenthümlichen, durch Anwendung der Tracheotomie gemachten Erfahrungen lag es nahe, auch die Pneumothoraxformen, insbesondere diejenigen mit positivem Druck durch das gleiche Mittel beeinflussen zu wollen. Der Erfolg ist aus nachstehender Tabelle XIII zu entnehmen.

Auch hier sehen wir, wie es mechanisch verständlich ist, die Differenz zwischen in- und exspiratorischem Druck durch die Tracheotomie vermindert. Auffällig erscheint die im dritten Falle zu bemerkende beträchtliche Senkung des Mitteldruckes und die hiermit wohl in Zusammenhang stehende Thatsache, dass in allen hier mitgetheilten Fällen nach Tracheotomie ein positiver exspiratorischer Druck nicht mehr erzielt wurde. Man sollte erwarten, dass bei weit offenem Pneu-

Tabelle XIII.

Datum	Thier	Form des Pneumothorax	Mittlere Werthe vor der Tracheotomie						Mittlere Werthe nach der Tracheotomie					
			Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwisch. In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Kleinste Druckschwank. mit positiv. Werthen	Grösste Druckschwank. mit positiv. Werthen	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwisch. In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Kleinste Druckschwank. mit negativ. Werthen	Grösste Druckschwank. mit negativ. Werthen
15. Juli Abds.	Kaninchen	innen offener	+15	—100	115	—42,5	100	130	—18	—50	32	—34	20	70
23. Juli	Kaninchen	geschlossener	—	—	—	—	—	—	—5	—20	15	—12,5	—	—
31. Juli	Dachshund	geschlossener	+48	—31	79	+8,5	20	140	—2	—31	29	—16,5	20	120
3. Aug.	Rattenfänger	geschlossener	—	—	—	—	—	—	—3	—52	49	—27,5	10	90

(Siehe die zugehörigen Curven Fig. 11 und 12.)

mothorax eine Schwankung des thoracalen Druckes um den Nullpunkt als Mittelwerth erfolgen, d. h. positive exspiratorische Werthe zu Stande kommen würden; und Gleiches sollte auch bei geschlossenem Pneumothorax stattfinden, sobald der Luftgehalt gross genug ist. Indessen hat es nach Tracheotomie selbst bei Abschluss des Abscissenrohres auf der Höhe der Inspiration nicht gelingen wollen, positive

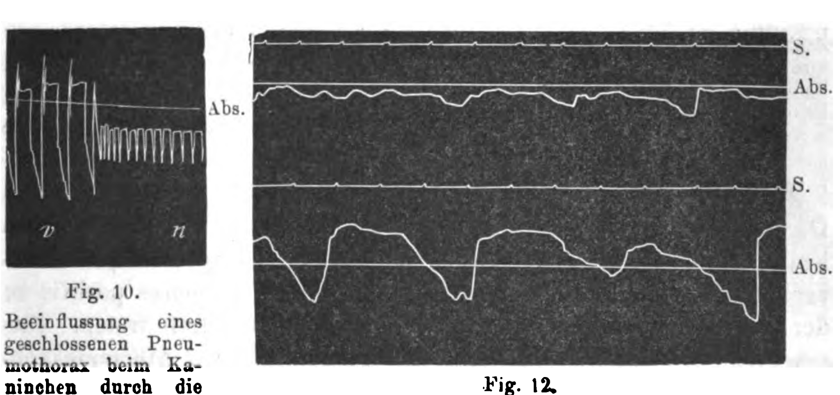


Fig. 10.
Beeinflussung eines geschlossenen Pneumothorax beim Kaninchen durch die Tracheotomie.
v Curve vor, *n* nach der Tracheotomie.

Fig. 12.
Beeinflussung eines geschlossenen Pneumothorax beim Hunde durch die Tracheotomie.
(Untere Reihe vor, obere Reihe nach Tracheotomie.)

Druckwerthe zu erzielen. Man kann daraus wohl schliessen, dass die Strömungshindernisse der Respirationswege fast immer an der Entwicklung positiven Druckes einen grossen Antheil haben. Selbstver-

ständlich aber erhält man positive exspiratorische Drucke bei den sehr hohen Graden der Luftfüllung, wie sie z. B. im Ventilpneumothorax sich entwickeln

Der Ventilpneumothorax wurde nach dem Vorschlage von Weil folgendermaassen hergestellt. Das erste Rohr eines T-Stückes wird mit dem Thoraxdruckmesser, das zweite mit dem Schreibapparate, das dritte mit einer inspiratorisch wirkenden Ventilflasche verbunden. Zur letzteren kann eine kleinere Spritzflasche gemacht werden, durch deren Gummistöpsel zwei Röhren gehen. Die eine ist die Steigröhre, sie taucht eben unter den Wasserspiegel der Flasche; die zweite, an das T-Stück angeschlossenen, communicirt mit dem Luftraum der Ventilflasche. Inspirirt das Thier, so saugt es Luft durch die Steigröhre, an, gleichzeitig wird der Vorgang aufgeschrieben. Oft konnte man bei einer Inspiration mehrere Luftblasen springen sehen, die durch ebenso viele Hebungen und Senkungen des Schreibhebels auf die berusste Tafel notirt wurden. Die kleinen Striche befinden sich sämmtlich am Fusspunkt des inspiratorischen Schenkels. Ob derartige Curven schon bekannt sind, weiss ich nicht. Ich theile sie daher mit. (Siehe Curve Fig. 13).

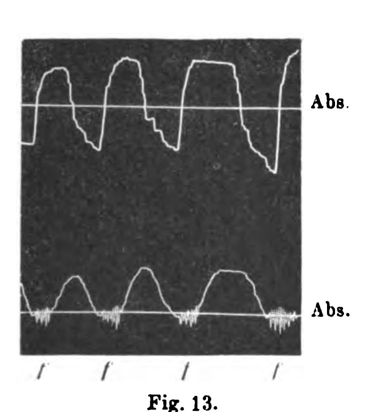


Fig. 13.

Ventilpneumothorax beim Hunde.

(Untere Reihe: Druckschwankungen auf der pneumothoracischen Seite. Die kleinen Striche an den Fusspunkten *f* der Curven geben die Zahl der in der Ventilflasche gesprungenen Luftblasen an. Obere Reihe: Gleichzeitiges Verhalten der Druckschwankungen auf der gesunden Seite.)

Die Eröffnung der Luftröhre konnte den positiven Druck des Ventilpneumothorax nicht zum Verschwinden bringen. Hier wird der Druck infolge der eingepressten, im Missverhältniss zum vorhandenen Raum stehenden Luftmenge positiv, zu der mit jedem neuen Athemzuge neue Quantitäten Luft treten. Das geschieht so lange, als die Kraft der inspiratorischen Athemmuskeln reicht; je grösser dieselbe ist, um so gefährlicher für das Thier. Der Hund, dessen Pleurahöhle mit einer inspiratorischen Ventilflasche in Verbindung steht, hat, wie auch schon Weil hervorhob, die Fähigkeit, sich auf diese Weise in kurzer Zeit selbst zu tödten. Das Kaninchen beschränkt scheinbar nach kurzer Zeit die Respirationen auf der pneumothoracischen Seite und athmet mit der anderen um so ergiebiger. Ob bei solchen Fällen, welche nicht, wie der Hund, Druck-

werthe bis + 300 mm H_2O und darüber erreichen, die Tracheotomie wirkungslos bleibt, ist fraglich.

Die Beeinflussung der gesunden Seite durch Pneumothorax der anderen ist an 6 Tagen zu eruiren versucht worden.

Das Ergebniss beim Kaninchen stellt die nachfolgende Tabelle zusammen.

Tabelle XIV.

Datum	Thier	Form des Pneumothorax	Seite des Pneumothorax	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz	Mitteldruck	Gesunde Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck
13. Juli	Kaninchen	offener	links	+ 36	— 36	72	± 0	rechts	— 50	—106	56	— 78
14. Juli Morgens	=	offener	rechts	+ 22	— 21	43	± 0,5	links	— 9	— 55	46	— 32
14. Juli Abends	=	geschlossener Ventilpneumothorax	rechts	+ 27	— 7	34	+ 10	links	— 51	—215	164	—133

(Siehe das zugehörige Curvenbild Fig. 14.)

Wiewohl wir in Analogie der Pneumothoraxfälle beim Menschen Verdrängungen des Mediastinums und des Herzens nach der gesunden Seite auch beim offenen Pneumothorax des Thieres annehmen müssen, wiewohl der Brustraum der letzteren beträchtlich eingeengt sein dürfte, sehen wir dennoch negative Werthe bei der Exspiration auftreten, welche in dem Falle vom 14. Juli Abends die Höhe von 51 mm H_2O erreichen. Gewiss ist bei der Beurtheilung aller am Kaninchen gewonnenen Curven Vorsicht anzurathen; allein ihre grosse Uebereinstimmung unter gleichen Versuchsbedingungen, welche wir nicht nur in dieser Tabelle constatiren konnten, darf den Anspruch auf Berücksichtigung erheben. In den Curven vom 13. Juli und 14. Juli Morgens bedingt allem Anscheine nach die Grösse der respiratorischen Schwankung der kranken Seite diejenige der gesunden. — Noch überraschender ist der in seinen Werthen mitgetheilte Fall von Ventilpneumothorax (14. Juli Abends), bei welchem der

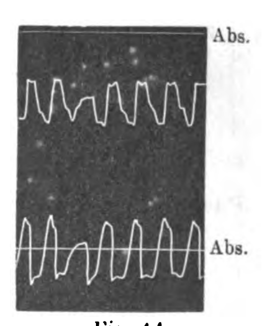


Fig. 14.
Einfluss des eng-offenen Pneumothorax auf die gesunde Seite beim Kaninchen. (Untere Reihe: pneumothoracische Seite; obere Reihe: gesunde Seite.)

Mitteldruck auf der pneumothoracischen Seite + 10 ist, während die negativen exspiratorischen und inspiratorischen Druckschwankungen auf der gesunden Seite im Vergleiche zu den Anfangswerthen (— 36 mm für Espir., — 134 mm für Inspir., s. Tabelle VIII) bedeutend zugenommen haben. Das Thier saugte nach der Verbindung seiner Pleurahöhle mit der Ventilflasche keine Luft aus dieser mehr an, so dass ein geschlossener Pneumothorax entstand. Leider lassen sich für die Fälle vom 13. Juli und 14. Juli Morgens nicht die anfänglichen Werthe vor Entstehung des Pneumothorax zum Vergleiche heranziehen, weil Luft infolge von Lungenverletzung zu rasch in die Brusthöhle eingedrungen ist. Die Versuchshunde lieferten keine so vollständig übereinstimmenden Resultate, wie aus folgender Tabelle zu ersehen. Sie enthält die mittleren Werthe.

Tabelle XV.

Datum	Thier	Form des Pneumothorax	Seite des Pneumothorax	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck	Gesunde Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- u. Exspirat.	Mitteldruck
11. Juli	Jagdhund	offener	rechts	+ 25	— 61	86	— 18	links	— 71	—125	54	—98
23. Juli	Spitzhund II	offener	rechts	—	—	—	—	links	+ 10	— 35	45	—12,5
„	„	geschlossener	rechts	—	—	—	—	links	+ 10	— 40	50	—15
3. Aug.	Rattenfänger	offener	rechts	+ 3	— 59	62	— 28	links	— 23	—117	94	—70
„	„	Ventilpneumothorax	rechts	+ 65	— 7	72	+ 29	links	+ 57	— 57	114	± 0

In folgender Tabelle XVI sind die Werthe vor Herstellung des Pneumothorax mitgetheilt.

Tabelle XVI.

Datum	Thier	Seite	Druck bei Exspiration	Druck bei Inspiration	Differenz zwischen In- und Exspiration	Mitteldruck
11. Juli	Jagdhund	links	—	—	—	—
23. Juli	Spitzhund II	links	— 28	— 60	32	— 44
3. Aug.	Rattenfänger	links	— 51	— 128	77	— 89

(Siehe das zu Tabelle XV gehörige Curvenbild Fig. 15.)

Wir sehen hier in einigen Fällen ähnlich wie beim Kaninchen auf der unverletzten Seite Werthe, die sich an der Grenze des Normalen

bewegen, in einigen aber auch zweifellos erhöhte. Die unverletzte Seite wird also durch den anderseitigen Pneumothorax in wenigen Fällen nicht, in anderen dagegen sehr merklich beeinflusst. Man wird sich als den Grund dieses Unterschiedes wohl eine beträchtliche individuelle Differenz bez. der Beweglichkeit der die beiden Hälften gegen einander abgrenzenden Theile denken dürfen. Daneben aber bleibt zu berücksichtigen, dass mannigfache Verhältnisse eine gewisse Compensation entwickeln können. Bleibt z. B. trotz Verdrängung von Herz und Mediastinum nach der gesunden Seite trotz dieser Wirkung eines jeden Pneumothorax die Negativität der intacten Seite behauptet oder gar vergrössert, so muss eine Compensation dieses Einflusses stattgefunden haben, welche in einer Veränderung der Gleichgewichtsstellung der betreffenden Thoraxhälfte erkannt werden muss.

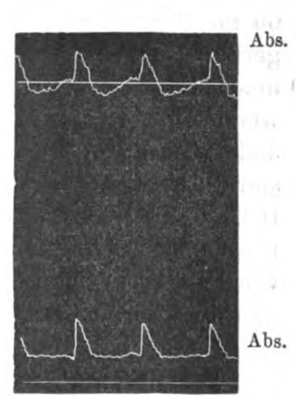


Fig. 15.
Einfluss des eng-offenen Pneumothorax auf die gesunde Seite beim Hunde. (Untere Reihe: pneumothoracische Seite; obere Reihe: gesunde Seite.)

Der Ventilpneumothorax mit seiner sehr starken Luftfüllung scheint beim Hunde positive Druckschwankungen auch auf der gesunden Seite zu bedingen. Einmal wurden sogar + 300 mm H_2O für die Exspiration notirt.

Varietäten der Athmung bei normalen Brustorganen.

Schliesslich mögen 2 Abarten der normalen Athmung folgen. Bei der einen handelt es sich um eine stürmische, mit Stöhnen verbundene Athmung, welche hohe positive Werthe producirte, aber endlich wieder zur Normzurückkehrte. Wegen Schleuderung des Schreibhebels ist die Curve nicht zur Reproduction geeignet. Dagegen verdienen zwei Curven wiedergegeben zu werden, von denen die eine wohl jeder Kenner für die Curve eines entstehenden (siehe Fig. 16), die andere für die eines vollkommenen Pneumothorax halten würde (siehe Fig. 17).

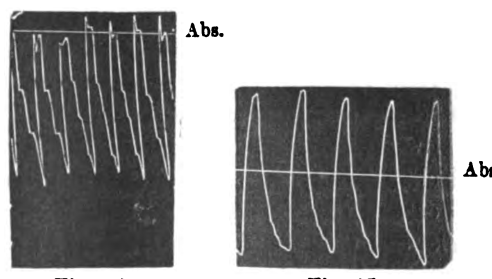


Fig. 16. Fig. 17.
Curven bei schnarchender Athmung des Kaninchens. (Speichelfluss durch Aethernarkose.)

Indess stellen sie nur die Druckschwankungen im Thorax bei einer an Schnarchen erinnernden Athmung dar. Die Durchschnittswerthe für die letzte Curve sind + 60 mm H_2O für Exspiration und — 60 mm H_2O für die Inspiration. 68 Athemzüge in der Minute wurden gezählt. Die Curven stammen von einem grossen, sehr fetten Kaninchen, das vor und während des Aufschreibens infolge der angewendeten Aethernarkose stark speichelte. Auf $^1/_2$ Spritze Chloral änderte sich die Athmung. Die Curvenausmessung ergiebt für Exspiration — 15 bis — 18 mm H_2O, für Inspiration — 50 bis — 55 mm H_2O. Bei der Section fand sich keine Lungenverletzung. Die Lungen liessen sich aufblasen. Das Mediastinum war mit grossen Massen von Fett ausgepolstert, so dass die Pleurahöhle sehr eng war, woraus sich die niedrigen Druckwerthe erklären lassen (Versuch vom 29. Juli).

Von den mitgetheilten Resultaten meiner Untersuchungen dürfte die durch den Thoraxdruckmesser ermöglichte, genauer präcisirte Erkenntnis des grossen Einflusses, welchen die oberen Luftwege für den Athemmechanismus haben, von praktischem Interesse sein. Es sei daher der klinischen Erwägung die Entscheidung anheimgestellt, ob aus den constatirten Veränderungen nach Eröffnung der Luftröhre eine Indication für die Ausdehnung der Tracheotomie auf geeignete Fälle der durch erschwerte Exspiration charakterisirten Krankheiten abgeleitet werden kann; desgleichen, ob die Anwendung der Tracheotomie bei gewissen Formen des Pneumothorax rathsam erscheint. Sollte, wie es den Anschein hat, durch sie der Umfang des Luftwechsels herabgesetzt werden, so würden die Heilungschancen für die Rissstelle im Lungengewebe bei nach innen offenem Pneumothorax sich verbessern, da die Entwicklung eines organischen Verschlusses durch Narbenbildung weniger den Zerrungen, wie sie im Gefolge umfangreicherer Respirationen auftreten, ausgesetzt wäre.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Hofrat Professor von Kries, für die Bereitwilligkeit, mit der mir die Hülfskräfte und Mittel des physiologischen Institutes zur Verfügung gestellt wurden, meinen tiefgefühltesten Dank zu sagen. Ebenso bin ich zu grossem und herzlichem Dank Herrn Privatdocent Dr. Nagel verpflichtet für die Liebenswürdigkeit, mit der er auf meine Intentionen einging und mich bei einem grossen Theile der Versuche in wirksamster Weise unterstützte.

VII.

Mittheilung aus der II. med. Klinik der Kgl. ungarischen Universität in Budapest. Prof. Karl v. Kétli.

Stoffwechseluntersuchungen an Brightikern unter Schilddrüseneinwirkung.

Von

Dr. G. Dieballa und Dr G. v. Illyés.

Die mit der Schilddrüsensubstanz und ihren Präparaten angestellten Stoffwechseluntersuchungen ergaben, dass wenn der Stoffwechsel auf Schilddrüsendarreichung überhaupt eine Alteration erfuhr, dieselbe hauptsächlich in vermehrter Diurese und gesteigerter Harnstoffausscheidung Ausdruck fand. Solange die Schilddrüse blos zu therapeutischem Zwecke und dementsprechend zuerst bei Myxoedemkranken angewendet wurde, konnte die Abnahme des Körpergewichtes, die gesteigerte Diurese und die vermehrte Harnstoffausscheidung grösstentheils aus der raschen Resorption, Umwandlung und Elimination der im subcutanen Bindegewebe angesammelten colloidartigen Säftemassen erklärt werden. Spätere experimentelle Daten haben jedoch dargethan, dass die erwähnte Wirkung der Schilddrüse meistens auch bei anderen Kranken, ja sogar bei Gesunden eintritt. Unter anderem hat Vermehren[1]) nach Verabreichung von Schilddrüse bei drei älteren Individuen Körpergewichtsverlust, Vermehrung von Diurese und N-Ausscheidung beobachtet, bei jüngeren Individuen hingegen zeigte sich — abgesehen von einer Steigerung des Harnquantums — keine ähnliche Wirkung. Bleibtreu und Wendelstadt[2]) haben ihre Untersuchungen an gesunden Individuen vorgenommen, die vorerst in N-Gleichgewicht gebracht worden waren. Auf Darreichung von

---

1) Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxoedem. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 43. 1893.

2) Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 22. 1895.

Thyreoideatabletten stellten sich Gewichtsverlust und gesteigerte N-Excretion ein, welche trotz bedeutender Einnahme von eiweisssparenden Nahrungsmitteln, z. B. Butter und Zucker, nicht aufhören wollten. Irsai, Vas und Gara[1]) haben die Thyreoideatabletten bei einem Gesunden und drei Individuen mit Struma, die sich alle im N-Gleichgewichte befanden, angewendet; aus ihren Stoffwechseluntersuchungen ging hervor, dass auf Einwirkung von Schilddrüse gleichzeitig mit der Abnahme des Körpergewichtes und Vermehrung der Diurese die Absonderung von N-Harnsäure, Phosphorsäure und Chlor eine Steigerung erfährt.

Sowohl diese als auch andere Untersuchungen haben den Beweis erbracht, dass die Schilddrüse, in gewissen Dosen verabreicht, das N-Gleichgewicht ins Schwanken bringen, — bzw. den Eiweissumsatz in der Richtung beeinflussen kann, dass der Zerfall von Organeiweiss den Ersatz desselben übertrifft — und andererseits gleichzeitig auch als Diureticum wirke.

Was den ersterwähnten Effect betrifft, so ist die Erklärung plausibel, dass die Schilddrüse in die Säftecirculation gelangt, sich dem Protoplasma gegenüber als unmittelbarer Reiz verhalte und dasselbe zu erhöhter Thätigkeit anregt, beziehungsweise die Zerlegung der Eiweiss- und Fettmoleclüle fördert. Dagegen lässt deren diuretische Wirkung keine solch einheitliche Erklärung zu. In dieser Hinsicht muss der vermehrten Bildung und Absonderung von Harnstoff während der Schilddrüseneinwirkung Rechnung getragen werden, da ja der Harnstoff bekanntlich ein physiologisches Diureticum ist,[2])[3]) dem entsprechend würde die Schilddrüse vermöge ihrer diuretischen Eigenschaft als mittelbarer Reiz auf die Epithelien der Harnkanälchen wirken. Es existiren jedoch einzelne Daten, welche den Beweis liefern, dass das Schilddrüsensecret die Niere auch unmittelbar zu reizen vermag; es sei hier die Erfahrung angeführt, dass nach Schilddrüsenfütterung zeitweise Albuminurie erscheinen kann. Donáth[4]) hat mit dem Glycerinextract der Schilddrüse (0,10 Schilddrüse pro Kilo) bei Kaninchen acute Nephritis hervorgerufen

1) Klinikai anyagcserevizsgálatok strumás betegeken thyreoidea készitmènyek adagolása alatt. Magyar orvosi archivum. 1896. S. 95.

2) W. Friedrich, Az ureum hugyhajtó tulajdonságáról. Magyar orvosi archivum. 1892. Bd. I.

3) Klemperer, Die Behandlung der Lebercirrhose, Harnstoff als Diureticum. Berl. klin. Wochenschrift. 1896. Nr. 1.

4) Donáth, Zur Wirkung der Schilddrüse. Virchow's Archiv. Bd. CXLIV. Suppl. 1806.



und wie die mit reinem Glycerin angestellten Controlversuche ergaben, war die Nephritis nicht so sehr dem Glycerin als vielmehr dem Schilddrüsensafte zuzuschreiben. Zur Entstehung der Schilddrüsendiurese dürfte ausserdem auch noch die Erhöhung des Blutdruckes und die Zunahme der Stromgeschwindigkeit des Blutes beitragen. Bei vermehrtem Zerfalle von Eiweiss und Fettmolecülen, wird nämlich eine gewisse Menge Flüssigkeit frei, welche ins Gefässsystem gelangt, den Blutdruck und gleichzeitig auch die Stromgeschwindigkeit und dadurch auch das Harnquantum steigert. Andererseits scheint die Zunahme der Pulsfrequenz während der Schilddrüsendarreichung auf die vermehrte Arbeit des Herzens [1]) und gleichzeitig auch auf die Erhöhung des Blutdruckes und die grössere Stromgeschwindigkeit hinzuweisen.

Die Vorausschickung obiger Bemerkungen erschien uns für nothwendig zur Begründung dessen, warum wir bei Brightikern die Wirkung der Schilddrüse, mit besonderer Rücksicht auf die Albuminurie zu studieren wünschten. Das Studium dieser Frage hatte für uns von folgenden Gesichtspunkten aus Interesse:

1. Erfolgt die Vermehrung der N- und Harnstoffausscheidung nach Schilddrüsenfütterung bei Brightikern in gleicher Weise wie bei anderen Kranken oder bei Gesunden?

2. Wird die auf Schilddrüsendarreichung gesteigerte Harnstoffbildung, bzw. -ausscheidung die Tagesmenge des mit dem Harne abgesonderten Albumins beeinflussen?

3. Wird das Verhältniss des Serumalbumins zum Globulin, also der Eiweissquotient auf Schilddrüsendarreichung eine Veränderung erleiden?

I. Was die erste Frage anbelangt, so ist dieselbe umsomehr von Interesse, als wir in der Literatur trotz der Empfehlung der Schilddrüsen als Diureticum bei Nephritikern [2]) keine Aufzeichnungen über die praktische Anwendung und die Resultate derselben vorfanden.

II. Als eine weniger vom praktischen als vielmehr vom experimentellen Standpunkte aus interessantere Frage als die vorige erschien uns diejenige, wie sich die N- zur Albumin-Ausscheidung während der Einwirkung der Schilddrüse verhält? Vorausgesetzt, dass sich auf Schilddrüsendarreichung vermehrte Harnstoffausscheidung ein-

1) Fr. Heinsheimer, Entwicklung und jetziger Stand der Schilddrüsenbehandlung. München 1895.

2) Fr. Heinsheimer l. c. S. 52.

stellt, so kann die Zunahme des Harnstoffes als physiologischer Nierenepithelreiz, eventuell von schädlicher Rückwirkung auf die kranke Niere sein und die Albuminurie steigern; vielleicht lässt sich auch die Erfahrung, dass stickstoffreiche Nahrung oft die Albuminurie vermehrt, theils auf diesen Umstand zurückführen. Abgesehen von seiner Eigenschaft als Nierenepithelreiz vermag der Harnstoff auch zufolge seiner physikalischen, bzw. Diffusionsverhältnisse die Albuminurie zu steigern. Hoppe-Seyler und Newman [1]) fanden, dass Eiweiss um so leichter aus albuminhaltiger Flüssigkeit diffundirt, je grösser der Salzgehalt der letzteren ist, und bezüglich des Harnstoffes haben sie festgestellt, dass sein Verhalten in dieser Hinsicht mit dem der Salze übereinstimmt. Nachdem es sich bei der Albuminurie der Nephritiker nicht mehr um eine Drüsenthätigkeit, eine Secretion, sondern wahrscheinlich um Durchsickern, um eine unvollkommene Filtration durch die pathologisch veränderten Nierentheile handelt, so kann die erwähnte Eigenschaft des Harnstoffes in den krankhaft veränderten Theilen der Niere zur Geltung gelangen.

Wir sind daher, wenn kein anderer Umstand mitwirkt, zur Annahme berechtigt, dass der Harnstoff vermöge seiner physikalischen Eigenschaften die Albuminurie zu steigern im Stande ist. Dem Gesagten zu Folge könnten wir darauf schliessen, dass die Schilddrüse auf dem Wege ihrer harnstoffvermehrenden Fähigkeit, also indirect die Albuminurie erhöht. Der Umstand darf jedoch nicht ausser Acht gelassen werden, dass sich der Harnstoff hauptsächlich eben aus dem Albumin bildet, und daher bei der Schilddrüsenwirkung mit der erhöhten Harnstoffproduction auch erhöhter Eiweisszerfall einhergeht. Fraglich ist, ob es sich in diesem Falle blos um eine Umwandlung des organisirten Protoplasmaeiweisses handelt, oder ob die Harnstoffbildung auf Kosten des bereits assimilirten, in den Säftekreislauf übergegangenen, aber noch nicht zu Protoplasmaeiweiss aufgearbeiteten Eiweisses vor sich geht? In letzterem Falle kann bei Brightikern die massenhafte Umwandlung dieses Albumins zu Harnstoff in der Abnahme der Albuminurie Ausdruck finden. Es ist auch wahrscheinlich, dass das unter Thyreoidea-Einwirkung stärker zerfallende Organeiweiss auch in höherem Maasse als gewöhnlich aus dem in löslichem Zustande befindlichen Circulationseiweiss ersetzt wird. Im Sinne der letzten zwei Annahmen vermag die Schilddrüse zu Folge ihrer, den Stoffwechsel anregenden, den Umsatz des Eiweisses zu Harnstoff fördernden Fähigkeit also unmittelbar die Albuminurie herabzusetzen.

1) cit. Senator, Die Albuminurie. 1890. S. 110.

Daraus folgt, dass die Schilddrüse (vorläufig von ihrer direct nierenreizenden, eventuell die Herzthätigkeit steigernden, diuretischen u. s. w. Wirkung abgesehen) bei Brightikern die Albuminurie nach zwei entgegengesetzten Richtungen beeinflussen kann: welcher dieser beiden antagonistischen Einflüsse schliesslich überwiegen wird, also ob die Schilddrüse die Albuminurie erhöhen oder herabsetzen wird, lässt sich a priori nicht entscheiden, dazu ist das Experiment berufen.

III. Drittens interessirte uns das Verhältniss des Serumalbumin- zum Globulingehalte des Harnes während der Einwirkung der Schilddrüse. Nach Csatàry[1]) steht die das Verhältniss des Serumalbumins zum Globulin ausdrückende Zahl, bzw. der Eiweissquotient $\frac{\text{Serumalbumin}}{\text{Globulin}}$ in geradem Verhältnisse zur Stromgeschwindigkeit des Blutes; so beobachtete Csatàry, dass auf Einwirkung von Herzmitteln, z. B. der Strophantustinctur, gleichzeitig mit Zunahme der Diurese der Procentgehalt des Globulins im Harne abnimmt, der Eiweissquotient daher grösser wird. Dass dieser Quotient bei Schrumpfniere so hoch ausfällt, bringt Csatàry gleichfalls mit der Stromgeschwindigkeit des Blutes, bzw. der Hypertrophie des linken Ventrikels in Zusammenhang; den niedrigen Quotienten bei Nierenamyloid hingegen erklärt er aus der tiefgreifenden Veränderung der Nierengefässe und der daraus resultirenden Circulationsstörung. Vorausgesetzt, dass sich bei Albuminurikern der Eiweissquotient unter dem Einflusse der Schildrüsenfütterung in auffallender Weise vergrössert, so könnten wir aus diesem Umstande umsomehr auf die Beschleunigung der Circulation und indirect auf die vermehrte Arbeit des linken Ventrikels schliessen, als Einzelne, die durch die Schilddrüse hervorgerufene Diurese ohnehin mit der gesteigerten Herzthätigkeit in Zusammenhang bringen.

Der Gang unserer experimentellen Untersuchungen war folgender. Als Krankenmaterial wählten wir Männer mit chronischer Nephritis: einerseits weil bei dieser Form das Eiweissprocent und die gesammte Tageseiweissmenge hoch auszufallen pflegt, und daher die unter dem Einflusse der Schilddrüse, in der Eiweissausscheidung sich eventuell äussernden Differenzen auch auffälliger zu Tage treten;

1) Csatàry, A globulinuriáról, Orvosi hetilap, 1890, und Über Globulinurie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XLVII. 1891.

andererseits die Albuminurie bei der chronischen Form der Nephritis nicht solch auffallenden Schwankungen unterworfen ist, wie bei der acuten; und dementsprechend auch die mit der Natur der Erkrankung einhergehenden eventuellen grossen Eiweissschwankungen nicht so leicht auf Unkosten oder zu Gunsten der Schilddrüsenwirkung geschrieben werden können. Männer wurden deshalb gewählt, um die Störung im Gange der Untersuchungen zu umgehen, welche die Menstruation verursachen würde.

Da die Patienten vor der Schilddrüsenfütterung in's annähernde Stickstoffgleichgewicht gebracht werden mussten, wurden die Versuche womöglich an Individuen vorgenommen, deren Kräftezustand ein guter, die in mässigem oder eben nur geringem Grade hydropisch waren, und bei denen das normale Tagesquantum des Harnes auf ein ausreichendes Wasserausscheidungsvermögen der Nieren hinwies. Was das N-Gleichgewicht anlangt, so ist dasselbe bei Brightikern in dem Sinne wie bei gesunden Individuen undurchführbar. Treffend bemerkt v. Noorden[1]) in seinem Lehrbuche: „dass gerade das unberechenbare, fast bizarre Verhalten der N-Elimination dem Stoffwechsel der Nierenkranken den bezeichnenden Stempel aufdrückt." Trotzdem lässt sich das N-Gleichgewicht bei Brightikern, deren Ernährungs- und Kräftezustand ein verhältnissmässig günstiger ist, bei ausreichender Diurese und genau bemessener N-haltiger Nahrung innerhalb gewisser, nicht allzu weiter Grenzen aufrecht erhalten, zumindest in dem Maasse, dass eine Störung desselben, welche durch zielbewusstes Eingreifen veranlasst wird, leicht nachgewiesen werden kann. Auf Grund eigener Erfahrungen können wir auch über die Erhaltung des Eiweissgleichgewichtes im Harne von Brightikern Aehnliches berichten; unter obenerwähnten Bedingungen, bei strenger Beachtung dessen, dass die tägliche Nahrung annähernd gleiche Eiweissmengen enthalte, zeigt der Eiweissgehalt des Harnes keine solch grossen Schwankungen, dass sich die während der Versuchsdauer eingetretene hochgradigere Zu- oder Abnahme desselben nicht entsprechend verwerthen liesse. In Berücksichtigung dieser Momente reichten wir unseren Patienten gemischte Nahrung, welche am meisten geeignet ist, die Nephritiker mit ihrem ohnehin nur schwachen Appetit längere Zeit hindurch im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. Die verabreichten Fleisch-, Milch-, Mehlspeisen, Brot und Wasserquantitäten wurden täglich genau abgewogen, und nachdem wir uns erst einige

---

1) Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 369.



Tage hindurch davon überzeugt hatten, dass der Patient die vorgeschriebene Diät gut verträgt, wurde mit den N- und Eiweissbestimmungen des Harnes begonnen. Mit der Schilddrüsendarreichung warteten wir so lange, bis der Patient mehrere Tage hindurch annähernd gleiche N- und Eiweissquantitäten mit dem Harne ausschied und sich womöglich im Stickstoffgleichgewichte befand. Die Schilddrüse wurde in Form der von Borroughs, Wellcome und Co. hergestellten Tabletten verabreicht.

Ehe wir auf die auszugsweise Mittheilung der einzelnen Fälle übergehen, wollen wir es nicht unerwähnt lassen, dass wir mit unseren Versuchen einzig und allein nur den Zweck verfolgten, die oben erwähnten pathophysiologischen Fragen ihrer Lösung zuzuführen; therapeutischen Hoffnungen gaben wir uns nicht hin. Letzteres heben wir deshalb hervor, um zu begründen, warum die Thyreoideatabletten in solch hohen Dosen gereicht wurden, wie sie zu therapeutischen Zwecken nicht erforderlich sind. Hohe Dosen wurden aus dem Grunde gegeben, weil es nicht gelingt, Brightiker längere Zeit hindurch bei einer vollkommen gleich N-werthigen Nahrung zu halten, um daher am Harne derselben die specielle Wirkung der Schilddrüse studiren zu können, mussten wir rasch vorgehen, beziehungsweise die Thyreoidea von Beginn in möglichst hohen Dosen verabreichen. —

In Folgendem theilen wir unsere, an drei Kranken angestellten Versuche mit; die Dosen der Thyreoidintabletten sind in der Tabelle der Harnuntersuchungen verzeichnet:

I. Fall. J. H., 15 jähriger Schuhmacherlehrling, aufgenommen am 25. Juni 1895. Das jetzige Leiden begann vor sechs Monaten, angeblich ohne vorhergehende Erkrankung, mit Hautwassersucht, welche sich gleich von Beginn auf einen grossen Theil des Körpers erstreckte. Nach einigen Wochen schwanden die Hydropsien zum grossen Theile, kehrten jedoch öfter für kürzere Zeit zurück. —

Status praesens am 26. Juni: Pat. gut entwickelt und wohlgenährt. Gesichtsfarbe etwas blass. Augenlider oedematös geschwellt, sonst keine Spur von Wassersucht. Lungen und Herz normal. Harn rein, enthält viel Eiweiss. Mikroskopisch zahlreiche granulirte und Epithelialcylinder sichtbar. 28 Juni — 4. Juli. Hat mit der Diät begonnen. Allgemeinbefinden gut, in den letzten Tagen schwollen die unteren Extremitäten etwas an, sonst keine Aenderung. Puls 84. 5.—12. Juli. Verabreichung von Thyreoidintabletten. Das Anasarca der unteren Extremitäten verschwand innerhalb einiger Tage. —

Die Ergebnisse der Blutuntersuchung sind folgende:



Datum	Hämoglobulingehalt	Spec. Gewicht des Blutes	Zahl der rothen Blutkörperchen	Zahl der weissen Blutkörperchen	Bemerkungen
5./VII.	72	1049	4520000	9100	Zu Beginn der Thyreoidin-Behandlung.
12./VII.	70	1048,5	4720000	7200	Während der Thyreoidin-Behandlung.
16./VII.	69	1050	5080000	8200	Nach der Thyreoidin-Behandlung.

Die Diät ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Datum	Wasser	Fleischsuppe	Milch	Fleisch	Mehlspeise	Brot
28./VI.—10./VII.	800	200	900	100	200	85
11.—12./VII.	800	200	900	50	200	50

I. Patient. Harnuntersuchungstabelle.

Datum	Tagesmenge	Specifisches Gewicht	Gesammteiweissmenge in Proc.	Serumalbumin in Proc.	Globulin in Proc.	Gesammteiweissmenge	Serumalbumintagesmenge	Globulintagesmenge	Eiweissquotient	Stickstofftagesmenge	Thyreoidintabletten
1896. 28./VI.	1700	1016	0,6875	0,4835	0,204	**11,6875**	8,2195	3,468	2,3701	—	
29./VI.	1700	1012	0,570	0,3915	0,1785	**9,69**	6,6555	3,0345	2,1932	**10,4**	
30./VI.	1600	1012,5	0,920	0,7765	0,1435	**14,72**	12,424	2,296	5,4112	**10,24**	
1./VII.	1250	1016	0,755	0,551	0,204	**9.4375**	6,8875	2,55	2,7009	**11,877**	
2./VII.	900	1018	1,0125	0,7345	0,278	**9,1125**	6,6105	2,502	2,6421	**9,782**	
3./VII.	1100	1015	0,705	0,512	0,193	**7.755**	5,632	2,123	2,6528	**9,437**	
4./VII.	1200	1016	0,747	0,539	0,208	**8.964**	6,468	2,496	2,5918	**10,528**	
5./VII.	1380	1012	0,620	0,465	0,155	**8,556**	6,417	2,139	3,0000	**8,7464**	1½
6./VII.	1580	1012	0,617	0,460	0,157	**9,7486**	7,268	2,4806	2,9343	**9,947**	2
7./VII.	1800	1011	0,520	0,393	0,127	**9.36**	7,074	2,286	3,0945	**10,092**	2
8./VII.	1800	1011	0,505	0,370	0,135	**9,09**	6,66	2,43	2,7407	**10,192**	3
9./VII.	1800	1010	0,510	0,388	0,122	**9,18**	6,984	2,196	3,1803	**10,029**	3
10./VII.	1600	1012	0,507	0,367	0,140	**8,112**	5,872	2,24	2,6214	**10,22**	4
11./VII.	1700	1011	0,480	0,3495	0,1305	**8,16**	5,9415	2,2185	2,6782	**9,17**	4
12./VII.	1500	1011,5	0,555	0,420	0,135	**8,325**	6,300	2,025	3,1111	**9,095**	5

Durchschnittswerthe, gewonnen aus den Daten der Tage vor und während der Thyreoidindarreichung:

28./VI.-4./VII.	1350	1015	0,771	0,5697	0,2013	**10,1952**	7,5567	2,6385	2,83*)	**10,2106**
5.—12./VII.	1607	1011,3	0,539	0,4015	0,1376	**8,8164**	6,5645	2,2519	2,91*)	**9,6864**

*) Diese Zahlen drücken den aus den Durchschnittswerthen des Serumalbumins und Globulins gewonnenen Quotienten aus; desgleichen in den folgenden 2 Tabellen. Nachdem bei den Divisionen ein Theil der Brüche vernachlässigt wird, so weicht diese Zahl einigermaassen von jenem Werthe ab, welchen wir gewinnen, indem wir die Durchschnittszahl aus der Summe der einzelnen Quotienten ableiten.



II. Fall. B. J., 43 Jahre alt. Taglöhner, aufgenommen am 2. Januar 1896. Seine Erkrankung begann vor 7 Monaten mit Dyspnoë, Appetitlosigkeit und Schwäche; kurz darauf traten Oedeme auf, und die Harnmenge nahm ab. Von da an wechseln Perioden vollkommenen Wohlbefindens mit solchen ab, in welchen die Eingangs erwähnten Symptome zugegen waren.

Status praesens: 15. Januar. Pat. kräftig gebaut, Hautfarbe blass. Gesicht etwas gedunsen. Der Unterschenkel mässig hydropisch. Lungen und Herz normal. In der Brusthöhle keine, im Bauchraume etwas freie Flüssigkeit nachweisbar. Harn trüb, enthält viel Eiweiss, Zucker Θ. Unter dem Mikroskope zahlreiche Nierenepithelien, granulirte und Epithelialcylinder sichtbar. — 18.—30. Januar. Beginn der Diät. Die Oedeme nahmen in den ersten Tagen zu, in letzterer Zeit ab. Allgemeinbefinden gut. Puls durchschnittlich 86. 31. Januar — 15. Februar. Darreichung von Thyreoidintabletten. Während der ersten Zeit ist der Zustand unverändert. Am 4. Tage steigt die Pulsfrequenz auf über 90. Hydrops nimmt etwas ab. Vom 10. Tage an klagt Pat. über heftige Kopfschmerzen. Puls 100 oder etwas darüber. Hydrops unverändert. Abgesehen von den Kopfschmerzen hat das Allgemeinbefinden während der Thyreoidindarreichung keine Veränderung erfahren, im Harne zeigte sich kein Blut.

Vom 16.—25. Februar. Kopfschmerzen haben aufgehört. Puls in den ersten Tagen 88—90, späterhin 76—80. Hydrops unverändert. Allgemeinbefinden befriedigend.

Der Zustand des Blutes hat folgende Veränderungen erfahren:

Datum	Hämoglobingehalt	Spec. Gewicht des Blutes	Zahl der rothen Blutkörperchen	Zahl der weissen Blutkörperchen	Bemerkungen
30./I.	79	1055	4300000	6100	Vor der Thyreoidinbehandlung.
6./II.	76	1052	3520000	5200	Während der Thyreoidinbehandlung.
17./II.	72	1052,5	3300000	6800	Unmittelbar nach der Thyreoidinbehandlung.
1./III.	79	1051,5	3840000	9300	2 Wochen nach der Thyreoidinbehandlung.

Diät-Tabelle.

Datum	Wasser	Fleischsuppe	Milch	Fleisch	Mehlspeise	Gemüse	Brot
18.—22./I.	1100	600	900	80	300	600	100
23.—30./I.	1200	600	1800	200	300	300	100
31./I.–15./II.	1500[1])	600	1800	200	300	300	100
16.—25./II.	1600[1])	600	1800	200	300	300	100

1) Nachdem Patient während und nach der Schilddrüsenbehandlung nicht im Stande war, gleiche Mengen Wasser zu consumiren, so drücken diese Zahlen das tägliche Durchschnittsquantum der aufgenommenen Wassermengen aus.

II. Patient. Harnuntersuchungstabelle.

Datum	Tagesmenge	Spec. Gewicht	Gesammt-eiweissmenge in Proc.	Serum-albumin in Proc.	Globulin in Proc.	Gesammt-eiweisstagesmenge	Serum-albumin-tagesmenge	Globulin-tagesmenge	Eiweiss-quotient	Stickstoff-tagesmenge	Körper-gewicht	Thyreoidin-Tabletten
1896. 18./I.	2025	1015	0,554	0,420	0,134	**11,218**	8,505	2,713	3,134	**17,811**	65	
20./I.	1915	1015	0,497	0,404	0,093	**9,518**	7,737	1,781	4,344	**16,54**	65	
23./I.	2250	1014	0,462	0,340	0,122	**10.395**	7,650	2,745	2,787	**17,2**	66	
24 /I.	2400	1013	0,364	0,266	0,098	**8,736**	6,384	2,352	2,714	**18,2**	66,2	
26./I.	2150	1012,5	0,393	0,277	0,116	**8,449**	5,955	2,494	2,388	**14,92**	64,5	
28./I.	2550	1014	0,345	0,276	0,069	**8,797**	7,038	1,759	4,000	**18,413**	64,4	
29./I.	3000	1013	0,343	0,279	0,064	**10,290**	8,370	1,920	4,359	**18,035**	63,9	
30./I.	2500	1013	0,295	0,245	0,050	**7,375**	6,125	1,250	4,900	**16,67**	63,5	
31./I.	2600	1012	0,221	0,189	0,032	**5,746**	4,914	0,832	5,906	**15,834**	63,1	3
1./II.	2700	1012	0,206	0,169	0,037	**5,562**	4,563	0,999	4,567	**18,375**	63,4	3
2./II.	2750	1014	0,299	0,249	0,050	**8,222**	6,847	1,375	4,980	**19,297**	63,2	3
3./II.	2600	1013	0,343	0,286	0,057	**8.918**	7,436	1,482	5,017	**24,262**	62,8	3
4./II.	2700	1013	0,336	0,266	0,070	**9,072**	7,182	1,890	3,800	**21,658**	63,2	3
5./II.	2550	1015	0,448	0,356	0,092	**11,424**	9,078	2,346	3,869	**24,282**	62,2	4
6./II.	2450	1014	0,349	0,293	0,056	**8,550**	7,178	1,372	5,232	**21,338**	63	4
7./II.	2100	1014,5	0,357	0,285	0,072	**7,497**	5,985	1,512	3,944	**21,17**	62,9	4
8./II.	2850	1015	0,284	0,227	0,057	**8,094**	6,470	1,624	3,982	**28,637**	63,5	4
9./II.	1600	1013,5	0,348	0,281	0,067	**5,568**	4,194	1,072	4,194	**13,28**	63,5	4
10./II.	2000	1013	0,343	0,274	0,069	**6,860**	5,480	1,380	3,971	**18,74**	63,8	4
11./II.	2700	1014	0,360	0,275	0,085	**9.720**	7,435	2,285	3,235	**22,892**	63,8	4
12./II.	2900	1012	0,277	0.207	0,070	**8,033**	6,003	2,030	2,957	**24,878**	64,7	4
13./II.	2750	1013,5	0,301	0,248	0,053	**8,277**	6,820	1,457	4,679	**23,725**	64,7	4
14./II.	2990	1013	0,318	0,247	0,071	**9,508**	3,479	2,122	3,479	**24,039**	64,6	4
15./II.	2500	1014	0,319	0,228	0,091	**7,975**	5.700	2,275	2,505	—	64	5
16./II.	2700	1014	0,372	0,278	0,094	**10,044**	7,506	2,538	2,957	**18,623**	64,20	
17./II.	2500	1012	0,311	0,243	0,068	**7,775**	6,075	1,700	3,573	**17,00**	64,30	
18./II.	2300	1012	0,334	0,250	0,084	**7,682**	5,750	1,932	2,987	—	64,7	
19./II.	2600	1013	0,355	0,272	0,083	**8,230**	6,072	2.158	3,277	—	64,8	
20./II.	2000	1014,5	0,376	0,301	0,075	**7,520**	6,020	1,500	4,013	**17,14**	65,2	
21./II.	2600	1014	0,375	0,294	0,081	**9,750**	7,644	2,106	3,630	**22,178**	66	
22./II.	2600	1014	0,508	0,405	0,103	**13,208**	10,530	2,678	3,932	**19,677**	66	
23./II.	1900	1016	0,588	0,461	0,127	**11.172**	8,759	2,413	3,624	**16,321**	66,5	
24 /II.	1900	1015	0,632	0,502	0,130	**12,008**	9,538	2,470	3,861	**16,753**	67,3	
25./II.	1950	1015	0,802	0,635	0,167	**15,639**	12,383	3,256	3,802	**17,15**	67,5	

Durchschnittswerthe, gewonnen aus den Daten der Tage vor, während und nach der Thyreoidindarreichung.

18.-30./I.	2349	1013,7	0,407	0,31337	0,09325	**9,347**	7,217	2,130	3,36	**17,224**	64,8
31./I.-15./II.	2527	1013,5	0,319	0,255	0,064	**8,064**	6,436	1,627	3,98	**21,127**	63,5
16.-25./II.	2305	1014	0,465	0,3641	0,1012	**10,30**	8,028	2,281	3,59	**18,105**	65,6

III. Fall. J. G., 22. Jahre alt, Schuhmacher. Aufgenommen am 14. August 1895. Die Krankheit begann angeblich vor 3—4 Monaten, um welche Zeit die unteren Extremitäten anschwollen, angeblich bestanden sonst an keiner Stelle des Körpers hydropische Schwellungen anderweitige Beschwerden hatte Pat. keine.

Status praesens: 28. August. Pat. ziemlich gut entwickelt, schwach genährt. Gesichtsfarbe blass. Die Haut der unteren Extremitäten

hydropisch geschwellt. Lungen normal. Herzspitzenstoss zwischen 5.—6. Rippe innerhalb der Mamillarlinie. Herzdämpfung überschreitet ein wenig den linken Sternalrand; Herztöne rein. In der Bauchhöhle keine Flüssigkeit nachweisbar. Harn rein, enthält viel Eiweiss, jedoch keinen Zucker; mikroskopisch: zahlreiche granulirte und Epithelialcylinder sichtbar. 1.—8. September. Diät begonnen. In den letzten Tagen hat das Anasarca an den unteren Extremitäten abgenommen. Allgemeinbefinden gut. Puls 66—70. 9.—30. September. Darreichung von Thyreoidintabletten. Ende der ersten Woche begann die Schwellung der Füsse abzufallen, Allgemeinbefinden unverändert. Puls 68—72. In der zweiten Woche ist die Wassersucht vollkommen verschwunden. Allgemeinbefinden gut. Puls 76—80. Vom 21. September an begann die Pulsfrequenz rasch zu steigen und beträgt am 26. September bereits 100—114. Am 27. September traten Kopfschmerzen auf, Appetit nimmt ab. 28.—30. September. Pat. empfindet mehrmals täglich heftige, klopfende Schmerzen in der Schläfengegend, ist fortwährend bettlägerig, somnolent. Im wachen Zustande ist die Gemüthsstimmung sehr labil, so dass Pat. zuweilen melancholisch erscheint, zuweilen wieder ohne Grund lacht. Puls 100—104. Temperatur normal. 1. October Kopfschmerz continuirlich heftig. Gänzlicher Appetitsmangel. — 2. October. Pat. hat in der verflossenen Nacht grosses Hitzegefühl gehabt und stark geschwitzt, Morgens 8 Uhr ist die Temperatur 39,3°, 12 Uhr 39,2°, Abends 8 Uhr 38,2° C. Die Herzdämpfung reicht rechts bis zum rechten Sternalrande, links erreicht dieselbe die Mamillarlinie. Herzspitzenstoss hebend in der Mamillarlinie fühlbar. Pat. klagt über Herzklopfen, klopfende Kopfschmerzen. 3. October. Befinden besser, gegen Abend hörten das Herzklopfen und die Kopfschmerzen auf. Temperatur des Morgens 36,8°, Abends 36,9° C. Puls Morgens 102, Abends 80. 4. October — 9. October. Pat. fühlt sich wohl, Temperatur normal, Puls 70—76. Am Herzen sind die Verhältnisse die gleichen, wie vor der Thyreoidineinnahme. Keine Spur von Wassersucht.

Die Blutuntersuchung wurde nur am 2. und 3. October, zur Zeit des Fiebers, bezüglich der Zahl der weissen Blutkörperchen vorgenommen. Die Zahl der Leukocyten beträgt 6500—8000.

Die Diät ist in folgender Tabelle ausgewiesen.

Datum	Wasser	Fleischsuppe	Milch	Fleisch	Mehlspeise	Gemüse	Brot
1.-22./IX.	800	600	900	200	300	—	140
23.-24./IX.	800	600	900	100	300	—	140
25.-30./IX.	800	600	900	200	300	—	140
1./X.	2000	600	900	100	300	—	70
2./X.	600	600	1600	—	—	—	—
3./X.	800	1200	1100	50	—	—	50
4.-5./X.	800	900	750	150	200	—	70
6.-8./X.	900	1200	600	250	150	300	140

III. Patient. Harnuntersuchungstabelle.

Datum	Tagesmenge	Spec. Gewicht	Gesammt-eiweissmenge in Proc.	Serum-albumin in Proc.	Globulin in Proc.	Gesammt-eiweisstages-menge	Serum-albumin-tagesmenge	Globulin-tagesmenge	Eiweiss-quotient	Stickstoff-tagesmenge	Körper-gewicht	Thyseoidin-Tabletten
1896. 1./IX.	1500	1017	0,8925	0,7420	0,1505	**13,3875**	11,1300	2,2575	4,9302	**15,71**	56,9	
3./IX.	1300	1017	1,0675	0,8365	0,231	**13,8775**	10,8745	3,003	3,6212	**12,441**	57,3	
5./IX.	1500	1017	1,005	0,815	0,19	**15,075**	12,225	2,85	4,2894	**11,978**	57,8	
8./IX.	1500	1017	0,9225	0,7555	0,167	**13,8375**	11,3325	2,505	4,523	**12,805**	58	
9./IX.	1750	1017,5	0,86	0,6815	0,1785	**15,050**	11,9263	3,1237	3,8179	**14,015**	57,7	2
10./IX.	1400	1018,5	1,05	0,851	0,199	**14,70**	11,914	2,786	4,2763	**18,25**	57	2
11./IX.	2000	1015	0,6775	0,5485	0,129	**13,550**	10,97	2,58	4,2519	**12,74**	57,3	3
12./IX.	2300	1013,5	0,5975	0,4805	0,117	**13,7425**	11,0515	2,691	4,1068	**18,186**	57	3
13./IX.	2700	1012	0,58	0,444	0,136	**15,66**	11,988	3,672	3,2647	**23,393**	56,5	3
14./IX.	2100	1014	0,7	0,557	0,143	**14,7**	11,697	3,003	3,8951	**14,531**	55,8	4
15./IX.	2300	1012,5	0,53	0,4285	0,1015	**12,19**	9,8555	2,3345	4,2206	**14,985**	55,7	5
16./IX.	2000	1015	0,597	0,479	0,118	**11,94**	9,58	2,36	4,0593	**21,9**	55,2	5
17./IX.	2400	1014	0,55	0,432	0,118	**13,20**	10,368	2,832	3,6610	**23,116**	55,2	6
18./IX.	1650	1015	0,7225	0,5785	0,144	**11,9215**	9,5455	2,376	4,0173	**18,081**	54,9	7
19./IX.	2100	1013	0,6	0,4835	0,1165	**12,6**	10,1535	2,4465	4,1502	**22,181**	55	8
20./IX.	2000	1015	0,625	0,503	0,122	**12,5**	10,06	2,44	4,1229	**20,77**	55,1	9
21./IX.	2000	1015	0,69	0,553	0,137	**13,8**	11,06	2,74	4,0364	**15,44**	55,3	10
22./IX.	2200	1014,5	0,585	0,4655	0,119	**12,87**	10,241	2,629	3,8953	**16,511**	55,7	11
23./IX.	1900	1015	0,655	0,5245	0,1305	**12,445**	9,9655	2,4795	4,0191	**17,98**	55,4	12
24./IX.	1700	1015	0,675	0,531	0,144	**11,475**	9,027	2,448	3,6875	**14,384**	55,7	13
25./IX.	2200	1013	0,52	0,414	0,106	**11,44**	9,108	2,332	3,9056	**17,296**	56,2	14
26./IX.	2200	1014,5	0,555	0,445	0,11	**12,210**	9,790	2,42	4,0454	**18,582**	56,2	14
27./IX.	2300	1013	0,505	0,4025	0,1025	**11,615**	9,2575	2,3575	3,9268	**18,969**	56,2	15
28./IX.	2300	1013	0,49	0,381	0,109	**11,27**	8,763	2,507	3,4954	**18,566**	56,2	16
29./IX.	2300	1013,5	0,49	0,385	0,105	**11,27**	8,855	2,415	3,6666	**17,681**	55,4	17
30./IX.	2500	1014	0,455	0,355	0,1	**11,875**	8,875	2,50	3,55	**23,35**	54,9	18
1./X.	1900	1014	0,575	0,4365	0,1385	**10,925**	8,2935	2,6315	3,1516	**19,048**	54,8	
2./X.	2400	1014	0,54	0,418	0,122	**12.96**	10,032	2,928	3,4262	**22,948**	54,4	
3./X.	2550	1014	0,45	0,364	0,086	**11,475**	9,282	2,193	4,2325	**22,554**	52,2	
4./X.	2000	1014	0,4575	0,3740	0,0835	**9,15**	7,48	1,67	4,4790	**19,6**	51,7	
5./X.	2100	1015	0,495	0.4015	0,0935	**10.395**	8,4315	1,9635	4,2940	**21,479**	51.8	
6./X.	1700	1017	0,665	0,5435	0,1215	**11,305**	9,2395	2,0655	4,4732	**14,57**	51,9	
7./X.	1700	1017	0,8525	0,6940	0,1585	**14,4925**	11,7980	2,6945	4,3723	**17,92**	53,1	
8./X.	1600	1017,5	0,9425	0,7605	0,182	**15,08**	12,168	2,912	4,1785	**15,5**	54,5	

Durchschnittswerthe, gewonnen aus den Daten der Tage vor, während und nach der Thyseoidindarreichung.

Datum	Tagesmenge	Spec. Gewicht	Gesammt-eiweissmenge in Proc.	Serum-albumin in Proc.	Globulin in Proc.	Gesammt-eiweisstages-menge	Serum-albumin-tagesmenge	Globulin-tagesmenge	Eiweiss-quotient	Stickstoff-tagesmenge	Körper-gewicht
1-8./IX.	1450	1017	0,9719	0,7872	0,1846	**14,0444**	11,3905	2,6539	4,26	**13,233**	57,5
9.-30./IX.	2104	1014,3	0,6232	0,4965	0,1266	**12.7965**	10,1841	2,6128	3,92	**17,9957**	55,8
1.-8./X.	1994	1015,3	0,6222	0,499	0,1232	**11,9728**	9,5906	2,3822	4,05	**19,202**	53

Aus den mitgetheilten Krankheitsfällen geht hervor, dass der Stoffwechsel auf Thyreoidindarreichung beim 1. Kranken eine unwesentliche, im 2. und 3. Falle hingegen eine bedeutende Alteration erfuhr.

Beim I. Kranken stieg die Diurese während der Thyreoidindarreichung an, während die Tagesmenge des Eiweisses und N etwas

abnahmen. Das Ausbleiben der charakteristischen Thyreoideawirkung, nämlich des Ansteigen der Nitrogenausscheidung, könnte in diesem Falle theils auf die kleinen Dosen des Thyreoidins bezogen werden; möglicher Weise war aber auch das Alter des jungen Patienten nicht ohne Einfluss, da doch Vermehren's (l. c.) Erfahrungen zeigten, dass bei jüngeren Individuen das Thyreoidin weniger wirksam ist, als bei älteren. Uebrigens dürfen wir bei diesem Falle aus dem Resultate der Stoffwechseluntersuchung deshalb keine Schlüsse ziehen, da das Thyreoidin nur 8 Tage hindurch verabreicht wurde, und wir nachdem keine Gelegenheit mehr hatten, an dem Kranken weitere Stoffwechseluntersuchungen anzustellen. —

Beim zweiten Kranken stieg vom 4. Tage der Thyreoidinbehandlung an mit der vermehrten Pulsfrequenz auch die N-Ausscheidung. Anfangs zeigte auch die Eiweisstagesmenge eine Steigerung, während sich die Tagesmenge des Harnes im Verhältnisse zu den vorhergehenden Tagen kaum änderte; späterhin verblieb die N-Ausscheidung nahezu auf der früheren Höhe, während die Eiweissmenge bedeutend ab-, die Harnmenge hingegen zunahm; nach Aussetzen des Thyreoidins blieb das Verhältniss einige Tage hindurch dasselbe, alsbald stellte sich jedoch im Grossen und Ganzen derselbe Zustand wie vor der Thyreoidinbehandlung ein.

Nach der Tabelle der Mittelproportionalen nimmt die N-Ausscheidung während der Thyreoidinbehandlung zu, die Eiweisstagesmenge ab, die Diurese steigt, nach Aussetzen des Thyreoidins zeigen N-Ausscheidung und Diurese eine Abnahme, die Eiweisstagesmenge eine Steigerung.

Im Falle III. steigen Stickstoffausscheidung und Diurese vom 4. Tage der Thyreoidinbehandlung an, während die Eiweisstagesmenge kaum beeinflusst wird, Ende der ersten Woche fängt Letztere an, rasch abzunehmen, die Stickstoffausscheidung und Diurese verharren mit grossen Schwankungen auf der früheren Höhe; späterhin ist während der Thyreoidindarreichung das Verhältniss ein ähnliches. Nach Aussetzen des Thyreoidins steigt die N-Ausscheidung 4—5 Tage hindurch noch mehr an, die Diurese bleibt unverändert die Eiweisstagesquantität niedrig; vom 6. Tage an sinkt die N-Ausscheidung und Diurese rasch, während die Eiweisstagesmenge hoch ansteigt. —

Der Mittelproportionalen-Tabelle nach nimmt die N-Ausscheidung während der Thyreoidinbehandlung zu, die Eiweisstagesmenge ab, die Diurese steigt. Nach Aussetzen des Thyreoidins steigt die N-Ausscheidung noch mehr, Eiweissquantum und Diurese zeigen Abnahme. —

(Dass die Tabelle der Mittelproportionalen in diesem Falle nach Aussetzen des Thyreoidins bezüglich des Stickstoffes eine Steigerung, des Albumins hingegen eine Abnahme zeigt, ist dem Umstande zuzuschreiben, dass die Mittelproportionalen insgesammt auf 8 Tage Bezug nehmen und sich die ersten 5 Tage hindurch noch lebhafte Thyreoidinnachwirkung äusserte; wenn wir die Mittetproportionale nur von den letzten 3 Tagen ziehen, so wird das N rasche Senkung, das Albumin hingegen Hebung zeigen.)

Fassen wir die aus den drei Krankheitsfällen gezogenen Schlüsse zusammen, so ergiebt sich: dass bei Brightikern nach Verabreichung von Thyreoidintabletten in gewissen Dosen gesteigerte N-Ausscheidung und Diurese eintrat, gleichzeitig die Eiweisstagesmenge abnahm; nach Aussetzen der Tabletten blieb das Verhältniss 4—5 Tage hindurch ein unverändertes, worauf sich rasch wieder der frühere Zustand herstellte.

Was das Verhältniss des Serumalbumins zum Globulin betrifft, so blieb dasselbe beim 1. Kranken während der Thyreoidinbehandlung nahezu unverändert, beim 2. Kranken zeigt der Quotient einige Erhöhung, im 3. Falle eine kleine Verringerung. Im Ganzen hat sich bei Brightikern das Verhältniss des Serumalbumins zu dem Globolin im Harne während der Thyreoidinbehandlung wesentlich nicht geändert. —

Schliesslich sind die Blutveränderungen beim 1. und 2. Kranken auch nicht ohne Interesse.

Die Blutuntersuchung ergab beim 1. Kranken während der Thyreoidinbehandlung bezüglich der rothen Blutkörperchen eine geringe Zunahme. Beim 2. Kranken hingegen nahm während der Thyreoidindarreichung die Zahl der rothen Blutkörperchen wesentlich ab, gleichzeitig sank auch der Hämoglobingehalt einigermaassen. Dieses Resultat der Blutuntersuchung bestätigt die Erfahrung Donáth's (l. c.), der bei Kaninchen nach kleineren Gaben von Schilddrüsenextract die Zahl der rothen Blutkörperchen steigen, auf grössere Dosen sich vermindern sah. Das Thyreoidin hat auf den Stoffwechsel des ersten Kranken keinen nennenswerthen Einfluss geübt, vermehrte N-Ausscheidung, gesteigerter Zerfall von organisirtem Eiweiss trat nicht ein, und so konnte der die Blutkörperchenbildung anregende Einfluss des Thyreoidins in den Vordergrund treten. Im Falle II. haben die grösseren Thyreoidingaben gesteigerte N-Ausscheidung und Eiweisszerfall veranlasst. Am Eiweisszerfalle nahmen im Vereine mit den übrigen Gewebselementen auch die rothen Blutkörperchen theil, und nachdem infolge dessen

das Gleichgewicht zwischen Blutkörperchenbildung und Zerfall ins Schwanken gerieth, trat eine Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen ein. —

* * *

Die eben aufgezählten, während der Thyreoidindarreichung eingetretenen Veränderungen des Stoffwechsels lassen unserer Ansicht nach folgende Erklärung zu.

Die Stickstoffzunahme des Harnes war eine Folge des gesteigerten Zerfalles von Eiweissmolecülen; dies beweist einerseits die gleichzeitige Abnahme des Körpergewichtes, andererseits der Umstand, dass die N-Zufuhr während der Thyreoidinbehandlung eben soviel betrug wie vordem, ja sogar in — zwei Tage hindurch ausnahmsweise vermindert war.

Die Vermehrung der 24 stündigen Harnmenge konnte heils auf die beim Zerfall der Eiweissmolecüle frei werdenden flüssigen Bestandtheile zurückgeführt werden, theils aber darin seine Erklärung finden, dass die hydropischen Anschwellungen resorbirt wurden, und die Kranken Wasser in grösseren Quantitäten zu sich nahmen (conf. mit Diättabelle des 2. Kranken). Dass der diuretischen Wirkung des Harnstoffes in diesen Fällen auch eine Rolle zufiel, halten wir für wahrscheinlich, obzwar sich der Harnstoff nach den Erfahrungen Klemperer's[1]) bei Nephritikern als Diureticum nicht bewährt hat; in unseren Fällen war nämlich das Harnabsonderungsvermögen der Nieren bereits vor der Schilddrüsenfütterung ein ausreichendes, und so dürfen wir annehmen, dass die Vermehrnng des physiologischen Nierenepitelreizes, des Harnstoffes, nicht ohne Einfluss blieb auf einzelne, noch ziemlich gut functionirende Theile der Niere. —

Die Abnahme des Eiweissgehaltes des Harnes bedarf einer eingehenderen Würdigung. Wir halten es nicht für wahrscheinlich, dass die Abnahme des Eiweissgehaltes von einer geringeren Eiweissaufnahme durch die Nahrung herrührt, und zwar zeigt die Diättabelle, dass der 2. Kranke sich während der Thyreoidinbehandlng ebenso nährte wie vordem; der 3. Kranke nahm wohl gegen Ende der Thyreoidindarreichung weniger Nahrung zu sich, die Eiweissverminderung jedoch zeigte sich bereits zu einer Zeit, wo von einer Diätabänderung noch keine Rede war. Wir müssen daher annehmen, dass die Abnahme des Eiweissgehaltes des Harnes mit dem Thyreoidin in causalem Nexus steht, und das den Zusammenhang vermit-

1) Ueber Harnstoff als Arzneimittel, Deutsche med. Wochensch. 1896 Nr. 47.

telnde Zwischenglied suchen wir in der erhöhten Harnstoffbildung.

Dem in der Einleitung Angeführten zufolge musste nämlich das Thyreoidin einerseits, vermöge seiner eventuell nierenreizenden Eigenschaft, andererseits indirect, durch die Vermehrung der Harnstoffmenge auf die ohnehin krankhaft veränderte Niere reizend einwirken, es war daher auf Thyreoidindarreichung eine Zunahme des Eiweissgehaltes des Harnes zu erwarten; da wir jedoch das entgegengesetzte Verhalten, nämlich eine Abnahme des Albumens beobachteten, so lässt sich unserer Ansicht nach diese Thatsache aus der Annahme erklären, dass die gesteigerte Harnstoffbildung auf Kosten des im Blute circulirenden Plasmaeiweisses erfolgt war, und der in erhöhtem Maasse stattfindende Umsatz dieses Albumens zu Harnstoff in der Abnahme der Albuminurie Ausdruck fand. Viel Wahrscheinlichkeit hat auch die Annahme, dass das Albumen des Blutplasma in grösserer Menge zum Ersatz des während der Thyreoidinwirkung in erhöhtem Maasse zerfallenden organeiweisses (Zellprotoplasma fixer Gewebe, rothe Blutkörperchen) herangezogen wurde und dieser Umstand allein schon zur Verringerung des Eiweissgehaltes des Harnes beigetragen haben konnte.

Die Beständigkeit des Eiweissquotienten des Harnes während der Thyreoidindarreichung weist möglicher Weise darauf hin, dass die vermehrte Diurese bei unseren Kranken nicht so sehr auf die gesteigerte Herzthätigkeit und dementsprechend auf die Beschleunigung der Stromgeschwindigkeit des Blutes, als vielmehr auf die obenerwähnten Umstände zurückzuführen war.

Auffallend war bei unseren drei Kranken das empfindliche Sinken des Eiweissquotienten gerade in jener Periode, wo die intensive Zunahme der Pulsfrequenz und das Herzklopfen, scheinbar auf gesteigerte Herzthätigkeit und Beschleunigung der Blutcirculation deuteten; vielleicht ist der Schluss der richtigere, wenn wir in diesem Falle die Palpitationen und die erhöhte Pulsfrequenz nicht auf erhöhte Thätigkeit, sondern mit Schwäche einhergehender Reizzustand des Herzens zurückführen. Fern von uns ist es, von dieser Beobachtung allein ausgehend, auf den Ursprung der durch die Thyreoidea hervorgerufenen Diuresen allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen, nichtsdestoweniger können wir es dem Gesagten zufolge für wahrscheinlich halten, dass die Tagesmenge des Harnes unter dem Einflusse der Schilddrüse zunehmen kann, ohne dass wir aus derselben auf eine Steigerung der Herzthätigkeit schliessen müssten. —

VIII.

Ueber das Verhalten des Aortenumfanges unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Von

Dr. F. Suter,

Assistenzarzt der medicin. Klinik in Basel.

Einleitung.

Die Frage, ob durch pathologisch-anatomische Veranlagung, ob sie nun eine angeborene oder eine erworbene sei, eine Prädisposition für Krankheit und Widerstandslosigkeit des Organismus gegen eingedrungene Krankheitskeime bedingt sein könne, hat für die Pathologie grosses Interesse. Dass Organe, welche durch intra vitam auf sie einwirkende Schädlichkeiten Veränderungen in ihrer Constitution erfahren haben, für spätere Krankheit disponirt sind, oder wegen verminderter Function den Organismus in späteren Krankheiten im Stiche lassen und so Schuld an deletärem Verlauf anderer Krankheiten werden, ist allgemein anerkannt. Viel weniger Positives wissen wir über angeborene Prädisposition, die in pathologischem Verhalten von Grösse, Gewicht oder Bau und damit auch der Function einzelner Organe unseres Körpers ihren Grund hat. Die exacte Beobachtung stösst hier auf grosse Schwierigkeiten. Es ist Angeborenes von Erworbenem zu scheiden. Das Normalmaass für Grösse oder Gewicht des zu untersuchenden Organes muss bekannt sein; die Grenzen, innerhalb deren physiologischer Weise das Normalmaass schwankt, und ausserhalb welcher das pathologische liegt, müssen bestimmt werden, und wenn es gelungen ist, das Verhalten eines Organes als angeborene Abnormität zu erweisen, ist der Beweis zu führen, dass durch dasselbe auch wirklich eine Prädisposition für Krankheit bedingt sei.

Des fernern sind Schwierigkeiten äusserer Natur vorhanden. Es stehen sehr selten normale Leichen zur Verfügung zur Gewinnung von Normalmaassen von Gewicht und Grösse von Organen unseres Körpers; denn solche Leichen müssen den Anforderungen entsprechen, die R. Thoma formulirt hat [1]), der uns auch den Weg weist, wie solche Normalmaasse zu berechnen sind.

Und trotz dieser Schwierigkeiten glauben wir, schon mancherlei positive Kenntnisse in dieser Frage zu besitzen. Wir reden vom Thorax paralyticus, der eine Disposition für Erkrankungen der Lunge bieten, wir reden von einem angeborenen engen Aortensystem, das Prädisposition zu Puerperalfieber, Typhus u. s. w. bedingen soll, und stützen uns dabei auf eine ansehnliche Literatur, die für die Frage der engen Aorta auf den folgenden Seiten Berücksichtigung finden wird, da sich die folgenden Mittheilungen mit dem Verhalten der Aortenweite unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen beschäftigen sollen.

Die „enge Aorta" verdankt ihre Bedeutung wohl dem Vortrage von R. Virchow: Ueber die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefässapparat,[2]) auf den ich auch für das vor 1872 Publicirte hinweise.

Virchow hat zum ersten Male die schon von Rokitansky in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie (Bd. I, pag. 585, Wien 1844) beschriebene angeborene Enge des Aortensystems, die an der Aorta am auffallendsten ist, verantwortlich gemacht für die Erkrankung, die der Kliniker unter dem Namen der Chlorose kennt, und in diesem anatomischen Mangel eine Prädisposition zu Erkrankungen des Herzens erkannt, da sehr oft Endocarditis valvularis spec. ulcerosa im Puerperium mit enger Aorta zusammenfällt. Während Virchow durch die enge Aorta nur eine Prädisposition für Chlorose, für Puerperalfieber, Endocarditis und hämorrhagische Diathesis gegeben glaubt, hat F. W. Beneke[3]) der engen Aorta eine viel grössere Bedeutung zugeschrieben. Er will aus einem grösseren Beobachtungsmaterial nachweisen, dass Menschen, die an Typhus

1) Untersuchungen über die Grösse und das Gewicht der anatomischen Bestandtheile des menschlichen Körpers in gesundem und krankem Zustand. Leipzig 1882.

2) Beitr. z. Gynäk. u. Geburtsh., herausgeg. v. d. Gesellsch. f. Geburtsh. in Berlin 1872.

3) Die anatomischen Grundlagen der Constitutionsanomalien des Menschen, Marburg 1878.

sterben, immer eine enge Aorta haben, dass bei phthisischen Processen relativ häufig eine enge Aorta vorkommt, und sie in beiden Fällen die Prädisposition für die Krankheit verursacht hat und die Schuld an deren deletärem Verlauf gewesen ist. Auch in einer zu weiten Aorta findet er eine Prädisposition für Rhachitis und für Carcinom.

Nach den Beobachtungen Beneke's würde also enge und weite Aorta eine sehr häufige Constitutionsanomalie sein, da ja die Krankheiten, bei denen sie vorkommt, sehr häufige sind; die Frage der engen Aorta hat also durch Beneke bedeutend an Interesse gewonnen, da sie als häufig vorkommende anatomische Anomalie sich unserem therapeutischen Können entzieht. Ihre Diagnose wäre also, wenn sie gemacht werden kann, für die Prognosenstellung in jenen Krankheiten von grosser Bedeutung.

Die Veranlassung zu den nachfolgenden Mittheilungen bot eigentlich die Frage, ob eine enge Aorta nicht die anatomische Grundlage bilde für jene häufige Form von Anämie, bei welcher die befallenen Individuen, meistens Frauen, sämmtliche subjectiven Symptome von Anämie, aber keine Veränderungen des Blutes zeigen, wo also dem lebenden Gewebe eine zu geringe Menge zwar normalen Blutes zur Verfügung zu stehen scheint. Obschon wir auf die gestellte Frage nur eine lückenhafte Antwort erhalten wurden, glaube ich doch, meine Beobachtungen mittheilen zu dürfen, da sie sich, Dank dem Material, das mir zur Verfügung stand, auch auf weitere Fragen, die schon von Virchow und Beneke behandelt wurden, erstrecken und ein Resultat ergeben, das in wesentlichen Punkten Abweichungen aufweist von dem, was früher für sicher erwiesen gehalten wurde.

Ich möchte, bevor ich an die Mittheilung der eigenen Beobachtungen gehe, es versuchen, an Hand der Literatur noch einmal kurz unser Wissen über die „enge Aorta“ zusammenzufassen.

Zur normalen Function des Organismus ist eine gewisse Menge von Blut nöthig, die in einem ganz bestimmten Verhältniss zur Masse der lebenden und blutbedürfenden Körpersubstanz stehen muss. Dass dieses Verhältniss innerhalb gewisser Grenzen nach oben und nach unten vom Normalen schwankt, ist sehr wahrscheinlich. Die Norm dieses Verhältnisses kennen wir nicht, da uns jede auch annähernd genaue Kenntniss über die absolute Blutmenge des menschlichen Organismus fehlt; sie ist aber wohl in dem Organismus zu finden, der den Anforderungen des täglichen Lebens und auch ausser-

gewöhnlichen Anforderungen gewachsen ist. Menschliche Organismen, welche eine zu kleine Blutmenge besitzen, werden wenig widerstandsfähig und wenig leistungsfähig sein; die Blutmenge, die ihrer lebenden Körpersubstanz in der Zeiteinheit zugeführt wird, genügt vielleicht eben noch den geringsten Ansprüchen; solche Menschen ermüden aber rasch bei den leichtesten Anstrengungen, sie besitzen Infection gegenüber eine geringe Widerstandskraft, kurz, sie sind durch ihre geringe Blutmenge constitutionell geschwächt.

Da uns eine Methode fehlt, um am lebenden oder auch nur am todten Menschen die Blutmenge zu bestimmen, muss man sich damit begnügen, die Weite des Blutgefässsystems, in welchem diese Blutmasse eingeschlossen ist, als Ausdruck für diese zur Untersuchung heranzuziehen. Und auch hier ist unser Können sehr mangelhaft. Wir setzen an Stelle des Inhaltes des Gefässsystems den Querschnitt der grössten Gefässstämme, deren Umfang wir an der Leiche mehr oder weniger genau bestimmen können, und erlauben uns daraus einen Schluss auf das allgemeine Verhalten der Weite des Gefässsystems.

In Praxi beachten wir vor Allem das Verhalten der Aorta bei ihrem Austritt aus dem Herzen, oberhalb des Ansatzes der Aortenklappen, da wir hier den Querschnitt des gesammten, bei jeder Contraction des Herzens in Bewegung gesetzten Blutstromes messen können. Dass wir natürlich auch den anderen grossen Gefässen unsere Aufmerksamkeit schenken, ist selbstverständlich.

Das Normalmaass des Umfanges der Aorta ascendens wird für den erwachsenen Menschen auf 7 cm angegeben (Durchmesser 2,24). Aus einer kurzen Uebersicht der Angaben verschiedener Autoren ist ersichtlich, welch grosse Differenzen wohl durch die Verschiedenheit des Beobachtungsmaterials bedingt werden,[1]) ein Punkt, auf den wir erst später einzutreten haben. Versuchen wir, die Characteristica der engen Aorta, der Aorta chlorotica, zusammenzufassen.

Rokitansky (loc. cit.) redet von auffallender Enge, ohne Maasse anzugeben. Virchow verlangt, dass die Aorta sehr eng sei, dünnwandig und die Wand sehr dehnbar; die Abgänge der Intercostalarterien sind unregelmässig angeordnet, die Intima der Aorta zeigt

1) Thoma loc. cit. S. 213 für 23—29jährige 7,037 cm. — Henle, Handbuch der Gefässlehre, Braunschweig 1868 S. 70: Durchmesser 28 mm, Umfang 8,79 cm. — Beneke loc. cit. S. 42 für 21—71jährige 6,8 cm. — Buhl, Mittheilungen aus d. patholog. Institut in München, 1878 S. 28 u. 29 für Männer 7,6, für Frauen 7,2. — Peacock, London and Edinburgh journal of médical science. 1846. — Reid, ibid. 1843, Aortenumfang für Männer 8,0, für Frauen 7,7 (cit. b. Vierordt Tabellen etc.).



Fettflecken und wellen- und gitterförmige Erhabenheiten. Nach Rokitansky bleibt auch der gesammte Körper und speciell der Genitalapparat in seiner Entwicklung zurück. Nach Virchow kann in einem gut gewachsenen Körper eine enge Aorta vorhanden und der Genitalapparat kann gut entwickelt sein. Das Herz ist nach Beiden entweder klein oder gross. Die enge Aorta kommt hauptsächlich bei Frauen vor. Beneke nimmt den Standpunkt Virchow's ein, jedoch beschränkt er sich darauf, die Enge der Aorta zahlenmässig nachzuweisen, indem er willkürlich für das Normale eine untere Grenze wählt (Mittel für normale Erwachsene 6,8; unter 6,1 cm zu eng), ohne auf die Veränderungen der Intima und die Unregelmässigkeiten im Abgang der Intercostalarterien zu achten. Auch er findet gut und schlecht entwickelten Körper und grosses und kleines Herz bei den Leichen, bei denen er eine enge Aorta diagnosticirt.

Auch die casuistischen Mittheilungen über diesen Gegenstand [1]) lassen sich nicht darauf ein, genau anzugeben, welche Maasse sie für den Umfang fordern, um eine Aorta eng zu nennen. Sie machen eine „abnorm enge Aorta“ verantwortlich für abnormen Verlauf von Typhus, Pneumonie, perniciöser Anämie (Ortner), für Hypertrophie und Degeneration des Herzens (Fraentzel, Kuessner [der Umfang beträgt in einem Fall 6,5 cm, im anderen ist er nicht angegeben], Knoewnagel [Umfang 6,0 cm], Kulenkampf), für Zerreissung einer intacten Aorta bei hypertrophischem Herz (Bruberger, Umfang der Aorta 2). Alle stehen auf dem Standpunkt, dass die enge Aorta bei Männern wie bei Frauen sich finde, dass der Körper sich bei enger Aorta gut oder schlecht entwickeln könne, und dass das Herz normal, zu klein oder zu gross sein könne, und auch ungenügende Entwicklung des Geschlechtsapparates nicht nothwendiger Weise mit enger Aorta zusammenzufallen brauche. Nur eines trifft mit enger Aorta jedesmal zusammen, eine auffällige Dünnheit und Dehnbarkeit der Aortenwand.

Man sieht aus dieser möglichst knappen Zusammenstellung der hauptsächlichsten Publicationen über enge Aorta, dass unser Wissen über den Gegenstand noch sehr lückenhaft ist, obschon er, wenn die Angaben Beneke's über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Con-

1) Bruberger, Berliner klin. Wochenschrift, 1870, S. 360. — Riegel, ibid., 1872, Nr. 29 u. 30. — Kulenkampf, ibid., 1873, Nr. 4. — Knoewnagel, ibid., 1878, S. 525. — Kuessner, ibid., 1879. — Fraentzel, Deutsche med. Wochenschrift 1888, Nr. 29. — Ortner, Wiener klin. Wochenschrift 1891, Nr. 1 u. 2.



stitutionsanomalie richtig sind, für die Pathologie eine grosse Bedeutung hätte. Wir besitzen eben noch keine sicher begründete Normalzahl für den Aortenumfang, wir wissen nicht, wo wir die physiologischen Schwankungen um die Norm aufhören lassen sollen, und wo das Pathologische beginnt, da die Grenzen, die Beneke zwischen Normalem und Pathologischem gezogen hat, sehr anfechtbar sind. Wir wissen sehr wenig über die Aenderungen des Aortenumfanges unter physiologischen Umständen, über Veränderungen, die durch Wachsthum, Alter, Geschlecht, Körpergrösse und Körpergewicht bedingt sein können, wir wissen auch nicht, in welchem Verhältnisse die Werthe für den Aortenumfang, die wir in der Leiche bestimmen, zu denen, die intra vitam in Betracht kommen, stehen.

Mit den letzten Auseinandersetzungen sind eine ganze Reihe von Aufgaben gestellt, die, wenigstens zum Theil, in mit einer für den Einzelfall näher festzustellenden Sicherheit aus einem genügend grossen Zahlenmaterial zu lösen sind.

Durch die Zuvorkommenheit von Herrn Professor Dr. M. Roth, Vorsteher des pathologisch-anatomischen Institutes in Basel, bin ich in den Besitz eines solchen Materials gekommen, das mir derselbe in seinen Sectionsprotokollen aus den Jahren 1881—1895 zur Verfügung stellte. Ich habe versucht, aus diesem Zahlenmaterial folgende Fragen genauer zu beantworten:

1. Wie verhält sich der Umfang der Aorta ascendens bei verschiedenem Alter, bei verschiedenem Geschlecht, bei verschiedener Grösse und verschiedenem Körpervolumen des Individuums?

2. Wie verhält sich der Aortenumfang bei Krankheiten? Sterben an gewissen Krankheiten vorzüglich Individuen mit engen oder mit weiten Aorten?

3. Endlich habe ich an Leichenmaterial, das mir Herr Professor Roth gütigst überliess, die Beantwortung der Frage versucht: In welchem Verhältniss steht der Umfang der Aorta in der Leiche zu dem intra vitam existirenden?

Herrn Prof. M. Roth spreche ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des von ihm gesammelten Zahlenmaterials meinen verbindlichsten Dank aus.

1. Ueber den Umfang der Aorta ascendens in verschiedenem Alter, bei verschiedener Grösse und bei verschiedenem Geschlecht des Individuums.

In den Sectionsprotokollen des pathologisch-anatomischen Instituts des Herrn Prof. Roth fand ich 2719 Messungen des Aorten-

umfanges aus den Jahren 1881—1895. Die grosse Mehrzahl der Messungen sind von Herrn Professor Roth selbst ausgeführt, was für eine gleichmässige Ausführung derselben bürgt. Die Messung wird von Herrn Prof. Roth mit dem Maassstabe dicht oberhalb des Ansatzes der Aortenklappen vorgenommen und giebt also den Umfang des Ursprunges der Aorta ascendens, den Umfang des Rohres, das den gesammten aus dem Herzen ausgepumpten Blutstrom fasst mit Ausschluss des Blutes, das in die Coronararterien strömt.

Die Messungen können auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch machen; das liegt erstens in der Natur des Objectes, einer elastischen Membran, und zweitens ist das bedingt durch die Umstände, unter denen gemessen wird, während einer Section.

Von grosser Wichtigkeit ist es, sich genau Rechenschaft zu geben über die Natur des Leichenmaterials, aus dem die zur Messung gekommenen Aorten stammen, ganz besonders für den Fall, dass die Zahlen mit anderen verglichen werden sollen. Denn wie englische Statistiker[1]) festgestellt haben, zeigen Körpergrösse und damit wohl auch das Körpergewicht bei verschiedenen Bevölkerungsschichten verschiedenen Werth.

Die Leichen des pathologischen Instituts in Basel werden zum allergrössten Theil aus den Spitälern an dasselbe abgeliefert, stammen also hauptsächlich von Individuen aus den unteren Bevölkerungsschichten der Stadt Basel, die sich besonders aus Fabrikarbeitern und Handwerkern zusammensetzen. In meinem Zahlenmaterial ist also nicht die ganze Bevölkerung der Stadt gleichmässig vertreten, sondern ein Theil derselben ist bevorzugt.

Ferner sind die Messungen in den Jahren 1881—1895 nicht regelmässig durchgeführt, sondern im Durchschnitt finden sich nur etwa in einem Dritttheil der Sectionsprotokolle die Maasse für den Aortenumfang. Speciell in den Jahren 1881—90 sind die Messungen oft unterblieben, und zwar besonders in den Fällen, wo der Umfang der Aorta normal schien. So sind natürlich relativ zu viele Werthe vorhanden, die nach unten oder nach oben stark vom Gewöhnlichen abweichen, während die mittleren Werthe, die dem sogenannten normalen Umfang von 7 cm nahe kommen, relativ schwach vertreten sind.

Ich halte es für sehr wichtig, diese kurze Charakterisirung des Zahlenmaterials, das mir aus den Sectionsprotokollen des patho-

1) Charles Roberts, A Manual of Athropometrie, London 1878. — H. Bowditsch, Quetelet und Kotelmann, citirt b. Thoma l. c. S. 106, 112 u. 113.

logischen Institutes zur Verfügung stand, der Verarbeitung der Zahlen vorausgehen zu lassen. Die statistische Verwerthung des Materials wird nur dann eine richtige und erfolgreiche, wenn zuerst die Dignität und Verwerthbarkeit des Materials genau festgestellt wird.

Tabelle I.

Mittlere Aortenumfänge für die einzelnen Altersperioden aus allen 2719 Zahlen.

Alters-perioden	Mittlerer Umfang	Beobachtungs-zahl
0—$^{12}/_{12}$ Jahr	2,66 cm	27
1— 2 „	3,51 „	58
3— 5 „	3,92 „	60
6— 10 „	4,44 „	45
11— 15 „	5,05 „	39
16— 20 „	5,65 „	157
21— 30 „	6,18 „	444
31— 40 „	6,61 „	424
41— 50 „	7,15 „	400
51— 60 „	7,48 „	354
61— 70 „	7,74 „	339
71—100 „	7,97 „	372

Bevor daran gedacht werden konnte, das Verhalten des Aortenumfanges unter pathologischen Verhältnissen zu prüfen, mussten erst die Factoren festgestellt werden, von denen schon unter physiologischen Verhältnissen der Umfang der Aorta abhängt: Alter, Grösse und Geschlecht.

Am wesentlichsten wird der Umfang der Aorta ascendens beeinflusst durch das Alter des Individuums. Nach Tabelle I nimmt dieser Umfang von der Geburt an beständig zu. Die Zunahme hört aber mit dem Wachsthum des Körpers nicht auf, sondern ist bis ins höchste Alter eine constante. Wir werden im letzten Abschnitt dieser Mittheilung zu besprechen haben, als was dieses scheinbare Wachsthum der Aorta beim Erwachsenen aufzufassen ist.

Die Grösse der Zunahme nimmt beständig ab. Im ersten Decennium ist sie eine sehr bedeutende, um dann geringer und geringer zu werden. Wenn wir eine Curve construiren, deren Ordinaten den Aortenumfängen, deren Abscissen dem Alter entsprechen, so bekommen wir eine Curve, die in ihrer Form einer Hyperbel gleicht und dem Verhältniss von Aortenumfang zum Alter Ausdruck giebt.

Es ergiebt sich aber weiter aus dem Resultat, dass der Aortenumfang beständig mit dem Alter zunimmt, die Thatsache, dass wir für erwachsene Menschen nicht eine Normalzahl festsetzen können,

sondern dass wir im besten Falle für jedes bestimmte Alter eine Normalzahl aufstellen können, und ferner, dass wir beim Vergleich von Aortenumfängen unter einander immer das Alter zu berücksichtigen haben, da wir sonst einen grossen Fehler begehen, indem wir nicht Gleichwerthiges mit Gleichwerthigem vergleichen.

Dass die in Tabelle I mitgetheilten Mittelwerthe für verschiedene Altersstufen keine Normalwerthe sind, ist selbstverständlich, da Normalwerthe für Organe nur aus Leichen zu erhalten sind, die keine Organerkrankungen aufweisen und von Individuen stammen, die plötzlich, am besten infolge von Trauma, gestorben sind. (S. Thoma, loc. cit. S. 75.)

Tabelle II.

Einzelzahlen für Tabelle I.

Aortenumfänge, geordnet von 3 zu 3 mm und nach Altersklassen für 0—15jährige.

Zahl der Einzelzahlen.

Umfang in cm	Alter 0—$^{12}/_{12}$	Alter 1—2	Alter 3—5	Alter 6—10	Alter 11—15	Summe der Einzelzahlen
1,5—1,7	2	—	—	—	—	2
1,8—2,0	2	—	—	—	—	2
2,1—2,3	4	—	—	—	—	4
2,4—2,6	3	1	—	—	—	4
2,7—2,9	8	—	—	—	—	8
3,0—3,2	4	11	—	—	—	15
3,3—3,5	3	20	9	—	1	33
3,6—3,8	1	19	18	3	1	42
3,9—4,1	—	4	18	11	1	34
4,2—4,4	—	1	9	12	3	25
4,5—4,7	—	2	5	6	6	19
4,8—5,0	—	—	1	9	13	23
5,1—5,3	—	—	—	3	2	5
5,4—5,6	—	—	—	1	5	6
5,7—5,9	—	—	—	—	2	2
6,0—6,2	—	—	—	—	4	4
6,3—6,5	—	—	—	—	1	1
	27	58	60	45	39	

Um einigermaassen einen Begriff zu geben, aus welchen Einzelzahlen meine Mittelzahlen gebildet sind, gebe ich in Tabelle II und III eine Zusammenstellung der Einzelwerthe für die einzelnen Lebensperioden. Um die Tabelle möglichst übersichtlich zu machen, sind die Umfänge nicht von Millimeter zu Millimeter, sondern für das Alter von 0—15 Jahren (Tabelle II) von drei zu drei Millimetern, von 16 Jahren an aufwärts von fünf zu fünf Millimetern (Tabelle III) zusammengestellt.

Tabelle III.

Einzelzahlen für Tabelle I.

Aortenumfänge, geordnet von 5 zu 5 mm und nach den verschiedenen Altersklassen für 16—100jährige.

Grösse des Umfanges in cm	Alter 16—20	Alter 21—30	Alter 31—40	Alter 41—50	Alter 51—60	Alter 61—70	Alter 71—100	Summe der Einzelzahlen
4,0— 4,4	—	1	—	—	—	—	—	1
4,5— 4,9	15	6	—	—	—	1	—	22
5,0— 5,4	40	33	10	—	—	—	—	83
5,5— 5,9	53	90	48	15	6	1	1	214
6,0— 6,4	32	157	95	54	21	8	7	374
6,5— 6,9	9	101	108	80	43	24	13	378
7,0— 7,4	7	42	108	110	97	89	55	508
7,5— 7,9	1	9	31	62	75	73	87	338
8,0— 8,4	—	2	18	52	71	71	107	321
8,5— 8,9	—	2	4	14	23	41	42	126
9,0— 9,4	—	1	1	7	8	17	40	74
9,5— 9,9	—	—	—	2	8	5	9	24
10,0—10,4	—	—	1	3	2	8	10	24
10,5—10,9	—	—	—	—	—	1	1	2
11,0—11,4	—	—	—	1	—	—	—	1
	157	444	424	400	354	339	372	

Von einer ausführlichen Mittheilung der Einzelwerthe, wie ich sie für meine Zusammenstellung den Sectionsprotokollen entnommen habe, musste ich natürlich Abstand nehmen, denn bei jeder Einzelzahl müssten mindestens Geschlecht, Alter, Körpergrösse und Gewicht, Todesursache und eventuell andere wichtige pathologische Verhältnisse, anatomisches Verhalten der Aortenwand, Aortenumfang, Verhalten der Herzklappen und des Herzmuskels, Herzgewicht und Constitution des Körpers notirt werden, wie es in Tabelle IX durchgeführt ist. Hingegen stehen die Originalzahlen jederzeit in den Sectionsprotokollen von Herrn Prof. Roth zur Verfügung.

Aus der Durchsicht der zwei Tabellen (Tabelle II und III) ergiebt sich, dass wir mit der Rubricirung der Aortenumfänge nach dem Alter nur einen Bruchtheil der Differenzen, welche die Einzelzahlen zeigen, erklärt haben. Innerhalb der einzelnen Altersklassen kommen noch sehr grosse Differenzen vor. Es ist beinahe unbegreiflich, dass eine so wichtige Grösse, wie der Umfang der Aorta ascendens, bei gleich alten Individuen in dem Maasse schwanken kann, wie sich aus der Zusammenstellung der Einzelzahlen ergiebt. Denn bei 21—30jährigen Individuen ist der Umfang der weitesten Aorten zum Beispiel mehr wie doppelt so gross als derjenige der

engsten u. s. w. Die Hauptzahl der Umfänge liegt für dieses Alter ja allerdings zwischen 5,0 und 7,4 cm; aber auch das ist noch ein weiter Zwischenraum, da der mittlere Umfang (6,2 cm) für die 21—30 jährigen von 5,0 und 7,4 um je 19,7 Proc. abliegt.

Tabelle IV.

Abhängigkeit des Aortenumfanges von der Grösse des Individuums bei Gleichaltrigen.

Grösse in cm	Alter 16—20		Alter 21—30		Alter 31—40		Alter 41—50		Alter 51—60		Alter 61—70		Alter 71—100	
	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl	Mittel	Beobach-tungszahl
	cm		cm		cm		cm		cm		cm		cm	
120—30	5,4	1	—	—	6,25	2	5,7	1	7,4	1	6,3	1	7,0	1
131—35	5,46	3	5,8	3	6,23	3	6,2	3	—	—	6,42	3	7,42	9
136—40	5,16	2	5,15	2	6,24	7	6,22	4	6,7	4	6,70	5	7,60	14
141—45	5,34	11	5,75	15	6,35	15	6,92	16	7,10	9	7,13	12	7,69	38
146—50	5,33	19	6,11	27	6,15	28	6,79	31	7,05	27	7,30	41	7,67	63
151—55	5,49	28	6,08	86	6,38	65	6,87	53	7,22	71	7,46	68	7,92	85
156—60	5,69	30	6,12	82	6,60	93	7,05	89	7,43	60	7,68	51	8,04	58
161—65	5,77	28	6,20	98	6,82	83	7,20	71	7,85	59	8,08	65	8,54	50
166—70	5,80	14	6,36	45	6,83	66	7,67	46	7,76	54	8,43	46	8,51	27
171—75	6,26	10	6,47	41	7,34	36	7,63	23	7,95	31	8,43	14	8,43	8
176—80	5,3	2	6,64	10	7,39	8	7,77	8	7,97	6	7,90	2	8,80	4
181—90	—	—	6,85	5	7,07	3	—	—	—	—	8,25	2	—	—
Mittel:	5,63	148	6,19	414	6,69	409	7,19	345	7,53	322	7,77	310	7,99	357

Auch die Rubricirung nach der Körpergrösse bringt nur einen Theil der Differenzen der Einzelzahlen zum Verschwinden (Tabelle IV). Die Rubricirung nach der Körpergrösse wurde nur vom Alter von 16 Jahren an aufwärts durchgeführt für die einzelnen Altersklassen. Es schien mir nicht wünschenswerth, die Zahlen für eine kleinere Grössendifferenz als von 5 zu 5 cm zu ordnen, da sonst die Mittelzahlen für die einzelnen Abschnitte der Grössenscala aus zu wenig Einzelzahlen hätten gebildet werden müssen.

Es ist im Grunde nicht das Richtige, Aortenumfänge nach der Grösse des Individuums zu ordnen; aber doch ist es nicht möglich, bei pathologischem Material das Körpergewicht in Rechnung zu bringen, da das Letztere vom pathologischen Process regelmässig beeinflusst wird, das Erstere nur in seltenen Ausnahmefällen.

Ein Fehler ist es auf jeden Fall, eine directe Abhängigkeit von Körpergrösse und Aortenumfang zu erwarten, wie es Beneke in

seinem Buch über Constitutionsanomalien thut.[1]) Auch das Körpergewicht ist nicht exact der Ausdruck der Masse der lebenden und nahrungfordernden Zellen des Organismus, denn in ihm sind die todten Zelleinschlüsse (Fett) mit inbegriffen, deren Masse von Fall zu Fall wechselt und sich in ihren Anforderungen an die Circulation ganz anders verhält als die lebenden Zellen.[2])

Trotzdem sich gegen eine Rubricirung der Aortenumfänge nach der Grösse und nach dem Gewicht der Leichen, aus denen sie stammten, die oben ausgeführten Einwendungen machen lassen, habe ich sie doch durchgeführt, um ja allen Verhältnissen, die physiologischer Weise die Grösse des Aortenumfanges beeinflussen können, Rechnung zu tragen.

Aus Tabelle IV, welche die Aortenumfänge für Gleichalte nach der Körpergrösse zusammengestellt enthält, ergiebt sich, dass grosse Individuen im Allgemeinen eine weitere Aorta haben als kleine.

Die Summe der Einzelzahlen ist nicht dieselbe, wie in den Tabellen I—III, in denen Aortenumfang und Alter in Abhängigkeit von einander gebracht worden sind, da mir nicht überall die Körpergrösse zur Verfügung stand. Deshalb stimmen auch die Mittelzahlen für die Aortenumfänge aus den einzelnen Decennien nicht ganz exact mit den Werthen der Tabelle I.

Tabelle V.

Aortenumfang, für Frauen und Männer getrennt.

Alter	Frauen		Männer		Mittel	
	Mittel	Zahl	Mittel	Zahl	Mittel	Anzahl
0—12/12	2,55	11	2,74	16	2,66	27
1—2	3,40	17	3,55	41	3,51	58
3—5	3,86	25	3,96	35	3,92	60
6—10	4,26	20	4,58	25	4,44	45
11—15	4,97	19	5,11	20	5,05	39
16—20	5,39	81	6,10	67	5,63	148
21—30	5,97	215	6,42	199	6,19	414
31—40	6,37	205	7,01	204	6,69	409
41—50	6,82	170	7,54	175	7,19	345
51—60	7,14	144	7,85	178	7,53	322
61—70	7,37	154	8,17	156	7,77	310
70—100	7,70	221	8,47	136	7,99	357

1) Siehe die Kritik von Thoma, loc. cit. S. 73 u. f. f. u. S. 101 u. 102.

2) Siehe v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 96.



Tabelle VI (mit Fortsetzung).

Aortenumfänge für Frauen und Männer getrennt; gesondert nach Alter und Grösse.

Grösse in cm	Alter 16—20						Alter 21—30						Alter 31—40					
	Frauen		Männer		Mittel		Frauen		Männer		Mittel		Frauen		Männer		Mittel	
120—30	—	—	5,4	1	5,4	1	—	—	—	—	—	—	6,25	2	—	—	6,25	2
131—35	5,46	3	—	—	5,46	3	5,80	3	—	—	5,8	3	6,23	3	—	—	6,23	3
136—40	5,16	2	—	—	5,16	2	5,15	2	—	—	5,15	2	6,24	7	—	—	6,24	7
141—45	5,34	11	—	—	5,34	11	5,75	15	—	—	5,75	15	6,32	13	6,65	2	6,35	15
146—50	5,33	19	—	—	5,33	19	6,05	25	6,40	2	6,11	27	6,09	27	7,4	1	6,15	28
151—55	5,43	21	5,76	7	5,49	28	5,97	73	6,69	13	6,08	86	6,31	56	6,68	9	6,38	65
156—60	5,44	16	5,93	14	5,69	30	5,90	56	6,43	26	6,12	82	6,49	59	6,76	34	6,60	93
161—65	5,38	6	5,87	22	5,77	28	6,11	35	6,29	63	6,20	98	6,59	28	6,91	55	6,82	83
166—70	5,80	3	6,11	11	5,80	14	5,80	5	6,37	40	6,36	45	6,17	10	6,96	56	6,83	66
171—75	—	—	6,26	10	6,26	10	6,30	1	6,47	40	6,47	41	—	—	7,34	36	7,34	36
176—80	—	—	5,30	2	5,3	2	—	—	6,64	10	6,64	10	—	—	7,39	8	7,39	8
181—85	—	—	—	—	—	—	—	—	6,85	5	6,85	5	—	—	7,07	3	7,07	3
Mittel:	5,39	81	6,10	67	5,63	148	5,97	215	6,42	199	6,19	414	6,37	205	7,01	204	6,69	409

Tabelle VI (Fortsetzung).

Grösse in cm	Alter 41—50						Alter 51—60						Alter 61—70						Alter 70—90					
	Frauen		Männer		Mittel		Frauen		Männer		Mittel		Frauen		Männer		Mittel		Frauen		Männer		Mittel	
120—30	5,7	1	—	—	5,7	1	7,4	1	—	—	7,4	1	6,30	1	—	—	6,3	1	7,0	1	—	—	7,0	1
131—35	6,2	3	—	—	6,2	3	—	—	—	—	—	—	6,42	3	—	—	6,42	3	7,42	9	—	—	7,42	9
136—40	6,22	4	—	—	6,22	4	6,70	4	—	—	6,7	4	6,70	5	—	—	6,70	5	7,63	13	7,20	1	7,60	14
141—45	6,92	16	—	—	6,92	16	7,04	7	7,80	2	7,10	9	7,13	12	—	—	7,13	12	7,67	33	7,93	5	7,69	38
146—50	6,74	28	7,33	3	6,79	31	7,09	25	6,55	2	7,05	27	7,25	33	7,57	8	7,30	41	7,61	56	8,11	7	7,67	63
151—55	6,83	44	7,16	9	6,87	53	6,99	52	7,80	19	7,22	71	7,41	55	7,71	13	7,16	68	7,82	68	8,49	17	7,92	85
156—60	6,89	55	7,33	34	7,05	89	7,17	33	7,75	27	7,43	60	7,48	29	8,00	22	7,68	51	7,65	27	8,39	31	8,04	58
161—65	6,92	15	7,32	56	7,20	71	7,63	12	7,89	47	7,85	59	7,64	13	8,17	52	8,08	65	8,14	12	8,67	38	8,54	50
166—70	7,12	4	7,58	42	7,67	46	7,37	7	7,81	47	7,76	54	9,00	2	8,39	44	8,43	46	7,65	2	8,54	25	8,51	27
171—75	—	—	7,63	23	7,63	23	7,93	3	7,98	28	7,95	31	8,30	1	8,44	13	8,43	14	—	—	8,43	8	8,43	8
176—80	—	—	7,77	8	7,77	8	—	—	7,97	6	7,97	6	—	—	7,90	2	7,90	2	—	—	8,80	4	8,80	4
181—90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8,25	2	8,25	2	—	—	—	—	—	—
	6,82	170	7,54	175	7,19	345	7,14	144	7,85	178	7,53	322	7,37	154	8,17	156	7,77	310	7,70	221	8,47	136	7,99	357

Ich habe schon weiter oben mitgetheilt, dass die Form von Anämie, für die mir das enge Arteriensystem eine ausreichende Erklärung zu geben schien, hauptsächlich bei Frauen vorkommt; es musste deshalb auch die Rubricirung der Aortenumfänge nach dem Geschlecht durchgeführt werden. Dies ist in Tabelle V durchgeführt. Aus dieser Tabelle ergiebt sich, dass Frauen im Durchschnitt eine engere Aorta haben als Männer, und zwar zeigt sich dieser Unterschied schon im frühesten Alter, wenigstens wenn wir die Unterschiede für die unteren Altersklassen als thatsächliche und nicht durch das geringe Zahlenmaterial bedingte auffassen wollen.

Für das Alter von 16 Jahren an findet sich in Tabelle VI die Rubricirung nicht nur nach Geschlecht, sondern auch nach der Grösse durchgeführt und dadurch wird uns schon ein Theil des Unterschiedes erklärt: die Frauen sind im Allgemeinen viel kleiner als die Männer. Ich möchte einstweilen, auch ohne das Körpergewicht zu berücksichtigen, die geringere Körpergrösse für den geringeren Aortenumfang, allerdings mit allen Cautelen, die wir eben aus Anlass der Besprechung der Abhängigkeit der Körpergrösse vom Körpergewicht aufgestellt haben, verantwortlich machen.

Aber nur ein Theil der Differenz zwischen den zwei Geschlechtern wird dadurch erklärt. Denn wenn wir die Zahlen für die Aortenumfänge für Gleichgrösse durchgehen, so findet sich eben auch da noch eine Differenz zu Ungunsten der Frauen.

Hier möge nun auch die Rubricirung der Aortenumfänge nach dem Körpergewicht für die einzelnen Altersklassen getrennt folgen, natürlich mit der Absicht eines Versuches und unter der Voraussetzung, dass die das Körpergewicht beeinflussenden Factoren (Abmagerung, Adipositas, Oedem, Hydrops) auf Männer und Frauen gleichmässig vertheilt seien. Tabelle VII enthält diesen Versuch, das Körpergewicht zur Erklärung der Unterschiede in den Aortenumfängen von Mann und Frau zu erklären. Aus der Tabelle ergiebt sich, dass im Mittel das Körpergewicht von Frauen bedeutend geringer ist als das von gleichalten Männern, dass aber dann, wenn wir neben dem Alter noch die Körpergrösse zur Rubricirung brauchen, sich oft auch da, wo ein genügend grosses Zahlenmaterial zur Verfügung steht, eine deutliche Differenz zu Ungunsten der Frauen nicht zeigt. Das ergiebt sich unmittelbar aus Einsicht der Tabelle VII. Also auch das Körpergewicht, allerdings pathologisches Körpergewicht, erklärt uns nicht, warum der Aortenumfang von Individuen weiblichen Geschlechts von bestimmtem Alter und bestimmter Grösse kleiner ist als der gleichalter und gleichgrosser Männer.

Tabelle VII (mit Fortsetzung).

Körpergewichte in kg für Frauen und Männer getrennt; geordnet nach Alter und Grösse. [1])

Grösse in cm	Alter 16—20				Alter 21—30				Alter 31—40				Alter 41—50			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer	
120—30	—	—	24,97	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
131—35	22,41	3	—	—	37,72	2	—	—	36,25	2	—	—	38,82	3	—	—
136—40	37,51	2	—	—	35,29	2	—	—	31,04	3	—	—	41,55	2	—	—
141—45	27,05	11	—	—	37,69	15	—	—	34,01	6	—	—	38,51	10	53,57	1
146—50	36,85	18	—	—	36,42	25	39,82	2	38,46	16	30,45	2	41,51	13	40,06	3
151—55	40,11	21	35,88	6	40,08	73	44,13	12	40,35	33	52,69	6	41,60	25	40,88	6
156—60	39,26	16	40,39	14	41,69	61	48,36	26	42,83	29	46,23	16	47,02	28	48,09	24
161—65	48,26	6	49,52	22	49,18	31	50,32	65	46,56	16	49,97	33	58,59	11	52,22	31
166—70	50,64	3	50,67	11	47,89	5	51,95	40	49,69	5	52,02	29	62,45	4	54,50	23
171—75	—	—	49,71	10	57,12	1	58,08	40	—	—	61,44	19	—	—	57,88	13
176—80	—	—	36,10	2	—	—	59,36	8	—	—	63,71	3	—	—	53,84	5
181—90	—	—	—	—	—	—	69,79	5	—	—	63,32	1	—	—	—	—
Mittel:	37,68	80	45,97	66	41,37	215	52,41	198	41,38	110	52,26	109	45,58	96	51,58	106
	Gesammtmittel: 41,55 (146)				Gesammtmittel: 46,72 (413)				Gesammtmittel: 46,79 (219)				Gesammtmittel: 48,73 (202)			

Tabelle VII (Fortsetzung).

Grösse in cm	Alter 51—60				Alter 61—70				Alter 71—80			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer	
120—30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
131—35	28,92	1	—	—	33,09	3	—	—	34,56	4	—	—
136—40	40,28	2	—	—	38,51	3	—	—	31,37	9	—	—
141—45	35,32	4	—	—	38,26	8	—	—	38,06	14	64,51	1
146—50	49,35	9	43,88	3	38,48	21	48,45	3	38,18	23	37,42	8
151—55	44,32	23	40,41	8	43,67	25	41,81	4	42,22	34	41,85	7
156—60	46,30	16	45,36	12	51,22	17	43,74	14	49,39	17	43,70	19
161—65	43,19	4	49,96	16	56,45	7	51,32	26	45,09	6	47,68	16
166—70	49,69	5	54,44	21	59,65	1	53,26	23	41,82	2	56,90	14
171—75	38,25	2	59,09	12	47,12	1	55,58	10	—	—	63,02	5
176—80	—	—	53,41	3	—	—	—	—	—	—	77,16	2
181—85	—	—	—	—	—	—	73,51	1	—	—	—	—
Mittel:	44,74	66	50,81	75	44,11	86	50,82	81	40,92	109	48,83	72
	Gesammtmittel: 47,97 (141)				Gesammtmittel: 47,36 (167)				Gesammtmittel: 44,07 (181)			

Wenn wir uns noch einmal kurz zu Tabelle VI, welche die Aortenumfänge nach Alter, Grösse und Geschlecht gesondert enthält, wenden, fällt uns auf, dass bei Gleichgeschlechtigen die Körpergrösse

1) Nur die Hälfte der Zahlen 1881—95 verwendet, ausser für das Alter von 16—20 und 21—30; hier alle Zahlen.

für die Grösse des Aortenumfanges fast belanglos wird, und dass die Abhängigkeit des Aortenumfanges von der Körpergrösse fast nur durch die Unterschiede bedingt wird, welche wir für die beiden Geschlechter constatiren konnten.

Aus den eben mitgetheilten Rubricirungen der Aortenumfänge nach dem Alter, nach der Grösse und nach dem Geschlechte der Individuen erhalten wir wichtige Anhaltspunkte für eine richtige Verwerthung des Materials von pathologischem Gesichtspunkt aus, Anhaltspunkte, die für die bisherigen Mittheilungen über pathologisches Verhalten des Aortensystems keine oder nur theilweise Anwendung fanden. Deshalb wurden auch oft Verhältnisse, welche physiologisch oder doch so gewöhnlich sind, dass sie physiologisch genannt werden dürfen, wie das Weitwerden der Aorta im Alter für Grundursache pathologischer Veränderungen in fernliegenden Theilen des Organismus gehalten, deshalb wurde eine durch enge Aorta bedingte pathologische Disposition für gewisse Krankheiten behauptet, welche, wie wir weiter unten sehen werden, nicht thatsächlich besteht, sondern nur einer Statistik, die ohne Kenntniss der Abhängigkeit des Aortenumfanges von physiologischen Factoren ausgeführt wurde, ihre Entstehung verdankt. Diese physiologischen Factoren, welche die Weite der Aorta ascendens beeinflussen, sind das Alter, die Grösse oder das Körpergewicht und das Geschlecht des Individuums. Also nur Aorten von gleichalten, gleichgeschlechtigen und gleichgrossen Individuen sind mit einander zu vergleichen. Wenn wir Gleichgeschlechtige vergleichen, ist die Grösse nicht von maassgebender Bedeutung, wohl aber dann, wenn wir das Geschlecht vernachlässigen wollen. —

2. *Bedingt eine enge Aorta eine Prädisposition für bestimmte Krankheiten?*

Wir haben soeben versucht, aus unserem Zahlenmaterial diejenigen Factoren kennen zu lernen, von denen der Umfang der Aorta ascendeus abhängig ist. Da das uns zu diesem Zwecke zur Verfügung stehende Material zum grössten Theil von kranken Individuen stammt, haben wir selbstverständlich keine Normalzahlen erhalten können.

Wie lässt sich aber dennoch das zur Verfügung stehende Material weiter verwerthen, zur Entscheidung der Frage, ob ein gewisses auffallendes Verhalten der Aortenweite eine Prädisposition bilde für gewisse Krankheiten, da ja die Lösung dieser Frage die zweite

Aufgabe meiner Untersuchung ist? Wenn wir die Frage so stellen, ist eine Lösung wohl nicht möglich. Denn es wäre nöthig, zuerst einen Normalwerth für den Umfang der Aorta zu kennen und dann nach oben und nach unten Grenzwerthe festzustellen, innerhalb welcher der Aortenumfang physiologischer Weise schwanken darf, und ausserhalb welcher der Aortenumfang pathologisch ist.

Es stand nun ein anderer Weg zur Verfügung, den Beneke eingeschlagen hat. Beneke hat aus mehr oder weniger normalen Leichen, wie sie mir auch in grosser Zahl zur Verfügung stehen würden, einen Normalwerth für den Umfang der Aorta bestimmt und denselben auf eine bestimmte Körperlänge reducirt. Er sagt dann, pathologisch sind diejenigen Zahlen, welche um mehr als einen bestimmten Bruchtheil (er nimmt $^1/_{10}$) der Normalzahl von dieser nach oben oder nach unten abweichen.[1])

Dass das eine ganz willkürliche Methode ist, pathologische Umfänge von normalen zu trennen, ist einleuchtend, ganz abgesehen davon, dass die Normalzahlen schon wenig Zutrauen erwecken. Also auch dieser Weg wird zu keinem richtigen Resultat führen.[2])

Es blieb nun nichts Anderes übrig, als die Fragestellung so zu ändern, dass sie aus dem vorliegenden Material eine Beantwortung erhalten konnte. Statt zu fragen, giebt es eine durch pathologisches Verhalten der Aortenweite bedingte Prädisposition für gewisse Krankheiten, suchte ich aus meinem Zahlenmaterial die Frage zu lösen, ob an bestimmten Krankheiten besonders häufig Individuen sterben, deren Aorta ein besonderes Verhalten zeigt, die eine auffällig enge oder auffallend weite Aorta haben. Der Beantwortung dieser Frage steht kein Hinderniss im Wege. Wenn an einer Krankheit vorzüglich Individuen sterben, die eine enge Aorta haben, dann muss das Mittel aus diesen Zahlen ein geringeres sein als das Mittel aus allen Zahlen, da das letztere aus weiten und engen Aorten gebildet ist, und umgekehrt für weite Aorten.

Nur etwas schien mir vorher noch untersucht werden zu müssen. Man könnte mir einwenden, dass überhaupt — obschon das nach Durchsicht der Originalzahlen in Tabelle II und III nicht gerade wahrscheinlich ist — alle meine Aortenumfänge eng seien, da z. B. die Mittelzahl von 6,19 cm für 21—30jährige Individuen bedeutend hinter der Zahl, die gewöhnlich als normal für den erwachsenen Menschen (7,0) angenommen wird, zurück bleibt. Ich stellte deshalb die Zahlen

1) Beneke l. c. S. 53.

2) Siehe Thoma's Kritik, l. c. S. 72 u. ff.

die nach Thoma (loc. cit. S. 75) aus Normalleichen stammen, zusammen, um zu entscheiden, ob die Mittelzahl aus diesen von der Gesammtmittelzahl differire. Ich stellte dann auch die Aortenumfänge von denjenigen Männern zusammen, die acut an Trauma oder Vergiftung starben, ohne etwaige pathologische Veränderungen des Körpers zu berücksichtigen, da bei diesen sicher kein Abhängigkeitsverhältniss zwischen Aortenumfang und Todesursache besteht, bevor ich daran ging, die Aortenumfänge zu sammeln, welche von Individuen stammten, die an einer bestimmten Krankheit zu Grunde gingen.

Die Aortenumfänge der sogenannten Normalmenschen im Alter von 21—30 Jahren, stelle ich in einer kleinen Tabelle VIII zusammen. Sie stammen aus männlichen und weiblichen Leichen, alle von gutem Ernährungszustand. Die Todesursache war Verletzung, Pneumonie, Typhus, Febris puerperalis, Vergiftung und Tod nach Operation (Herniotomie.)[1]) Bei keiner der Leichen war Hypertrophie oder Dilatation des Herzens constatirt, die Herzgewichte waren alle unter 275 g. Leider konnte nur eine kleine Zahl von Aortenumfängen, die von Individuen stammten, deren Tod durch Trauma bedingt war, aufgenommen werden, da bei diesen (junge, kräftige Männer) meistens Hypertrophie und Dilatation des Herzens constatirt war.

Tabelle VIII.

Aortenumfänge von sogenannten Normalmenschen im Alter von 21—30 Jahren.

	Männer und Frauen				
	Grösse 151—155	Grösse 156—160	Grösse 161—165	Grösse 166—170	Grösse 171—175
Aortenumfang in cm	7,2	5,4	6,5	6,3	7,0
	5,5	6,3	5,8	6,7	6,3
	5,7	7,0	6,7	5,8	6,6
	6,3	5,5	7,0	—	—
	6,0	6,5	6,2	—	—
	6,4	6,0	6,5	—	—
	5,5	5,5	—	—	—
	6,0	6,2	—	—	—
	6,0	—	—	—	—
	6,9	—	—	—	—
	7,0	—	—	—	—
	5,4	—	—	—	—
	7,5	—	—	—	—
	5,0	—	—	—	—

1) Todesarten, wie sie Thoma zur Gewinnung seiner Normalzahlen (l. c. Tabelle XVI S. 269) für zulässig erachtet.

Das Mittel aus diesen 34 Zahlen beträgt 6,24 cm. Aus 34 Mittelzahlen für gleiches Alter und gleiche Grösse aus Tabelle IV erhalten wir: 6,18 cm. Die Zahl für den Aortenumfang aus den Normalindividuen ist um nicht ganz 1 Proc. grösser als die Mittelzahl aus Tabelle IV. Aber auch diese Differenz ist nur durch eine Zufälligkeit bedingt. Normalindividuen fand ich nur in den Sectionsprotokollen von 1891 bis 1895, während die Mittelzahlen aus den Protokollen von 1881 bis 1895 stammen. Die Mittelzahlen aus allen Protokollen von 1891 bis 1895 stimmen mit den Zahlen von 1881—1895 nicht genau überein, und wenn ich Vergleichsmittelzahlen aus den Zahlen von 1891 bis 1895 bilde, so bekomme ich 6,28 cm, eine Zahl, die um circa 0,6 Proc. grösser ist als die Mittelzahl aus den Normalindividuen, So dass wir das Resultat erhalten, dass die Aortenumfänge von 34 Normalmenschen (Thoma) im Alter von 21—30 Jahren im Mittel einen Werth geben, der mit einer Zahl, die aus den Gesammtmittelzahlen von gleichgrossen und gleichalten Individuen, die an beliebigen Krankheiten gestorben sind, übereinstimmt.

Ich lasse nun eine Zusammenstellung der Aortenumfänge von Männern folgen, die an Verletzung oder Vergiftung gestorben sind im Alter von 16—90 Jahren. Ich gebe in einer kleinen Tabelle die Vertheilung der Zahlen auf die verschiedenen Altersklassen.

16—20 : 10, 21—30 : 29, 31—40 : 13, 41—50 : 14,
51—60 : 13, 61—70 : 8, 71—90 : 3.

Im Mittel erhalten wir aus den 90 Zahlen 6,97 cm; aus einer gleichgrossen Zahl von Mittelzahlen aus Tabelle V, die entsprechend den obigen Angaben auf die einzelnen Decennien vertheilt sind : 7,07. Die beiden Zahlen differiren um etwas mehr als 1 Proc., eine gewiss belanglose Differenz, wenn wir die geringe Zahl von Einzelzahlen für die einzelnen Decennien, mit denen der Vergleich musste durchgeführt werden, berücksichtigen.

Aus der Zusammenstellung von Aortenumfängen von sog. Normalmenschen und von an Trauma und Vergiftung gestorbenen Männern und aus deren Vergleich mit den Mittelzahlen folgt mit aller Sicherheit, dass man meinem Zahlenmaterial nicht von vornherein den Vorwurf machen darf, dass es überhaupt nur aus zu kleinen Zahlen bestehe, sonst müsste doch ein Unterschied zwischen den Mittelzahlen aus allen möglichen Krankheiten und denen von an Trauma gestorbenen Männern oder Normalmenschen zu Tage treten. —

Gehen wir nun weiter zur Untersuchung über das Verhalten des Aortenumfanges bei den verschiedenen Krankheiten. Wir können

die Aortenumfänge für jede uns interessirende Krankheit nach dem Alter der Individuen und nach ihrer Grösse oder ihrem Geschlecht zusammenstellen und eine Mittelzahl daraus bilden. Diese Zahl vergleichen wir mit einer Mittelzahl, die aus gleichvielen Mittelzahlen von Gleichalten und Gleichgrossen oder Gleichgeschlechtigen der Tabelle IV gebildet wird. Findet sich eine Differenz zwischen den beiden Zahlen, so ist weiter zu untersuchen, ob sie so gross ist, dass an einen thatsächlichen Unterschied kann gedacht werden, oder ob die Differenz einfach Folge von Tabellirungs- und Rubricirungsfehler, oder durch Mangelhaftigkeit des Materials bedingt ist.

Für das Puerperalfieber ist von Virchow (loc. cit.) eine durch Enge der Aorta bedingte Prädisposition angenommen worden; eine Annahme, die sich auf persönliche Erfahrung oder persönlichen Eindruck und nicht auf einen Beweis durch Zahlen stützt. In meinem Zahlenmaterial fanden sich 49 Aortenmessungen, die von Frauen stammen, welche an Febris puerperalis zu Grunde gegangen waren; das Alter dieser Frauen liegt zwischen 20 und 50, und die Zahlen vertheilen sich auf die verschiedenen Altersklassen wie folgt:

20—30 : 23, 31—40 : 18, 41—50 : 8.

Die Zahlen liegen zwischen 4, 6 und 8,0 cm. Das Mittel aus denselben beträgt 6,10. Die Vergleichsmittelzahl (Tabelle V) ohne Berücksichtigung der Grösse beträgt 6,25. Hier also eine Differenz! Aber die Differenz ist nur scheinbar, denn sie verschwindet, sobald wir neben dem Geschlecht und Alter auch die Grösse berücksichtigen; denn dann wird die Vergleichszahl 6,04, ist also etwas kleiner als die Mittelzahl aus den Puerperalfiebern; so erhalten wir das Resultat, dass bei Frauen, die am Puerperalfieber sterben, die gleichen Aortenumfänge verkommen wie bei gleichgrossen und gleichaltrigen Frauen, die an beliebigen anderen Krankheiten gestorben sind.

Ich habe hier kurz etwas einzuschieben. Man könnte von mir verlangen, dass ich als Beleg für meine Rechnungen, die ich nur im Resultat bringe, auch die Einzelzahlen mittheile. Dadurch würde meine Arbeit, da die Tabellirung sehr platzraubend ist, weil sie stets nach Geschlecht, Alter und Grösse durchgeführt wurde, einen Umfang bekommen, welcher nach meiner Ansicht dem thatsächlichen Resultat nicht entspricht. Da wir bald sehen werden, dass eine anatomische Prädisposition für gewisse Krankheiten, bedingt durch enge Aorta aus meinen Zahlen nicht abzuleiten ist, so dass eben bei jeder Krankheit Aortenumfänge in einer Mischung vorkommen, wie sie sich aus meinem nach Alter geordneten gesammten Zahlenmaterial der Tabelle II und III ergiebt.

Dass fast alle Menschen, die an Typhus sterben, eine enge Aorta haben, glaubte Beneke nachweisen zu können. Auch hier bekomme ich aus meinen Zahlen das gleiche Resultat wie beim Puerperalfieber. Am Typhus sterben nicht vorwiegend Individuen mit enger Aorta. Die Statistik von Beneke ist eben unrichtig. Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen, dass Thoma die Methode von Beneke aus rein mathematischen Gründen verdammt. Ich möchte noch beifügen, dass man aus 10 Aortenumfängen, die von Individuen im Alter von 21—71 Jahren stammen, keine Normalzahl für den Erwachsenen bilden kann (Beneke S. 18 u. ff.), warum, geht zur Genüge aus meinen Tabellen hervor, welche die Aortenumfänge nach dem Alter geordnet enthalten. Ferner weist Beneke, den Einwand, den er sich selbst macht, dass nämlich seine Typhusleichen (Soldaten aus dem Kriege von 1870/71) gar keine enge Aorta haben, nicht eben geschickt zurück, wenn er zum Beweis, dass andere Todesarten die enge Aorta nicht bevorzugen 2! Aortenumfänge [1]) von Soldaten anführt, von denen der eine an Schussverletzung, und der andere an Dyssenterie gestorben war.

In meinen Zahlen finde ich 99 Aortenmessungen von an Typhus verstorbenen Individuen im Alter von 16—70 Jahren. Das Mittel aus denselben beträgt 6,41 cm. Die Vergleichszahl aus einer gleichen Zahl von Mittelzahlen von Gleichalten und Gleichgrossen ist 6,41; bei den an Typhus gestorbenen finden sich also die Aortenumfänge in derselben Auswahl wie bei Individuen, die an allen anderen Krankheiten gestorben sind.

Dasselbe Resultat erhalten wir auch für an Carcirum Gestorbene. Beneke[2]) wollte gefunden haben, dass bei Carcinom eine abnorm weite Aorta die Regel sei. Er schliesst daraus, dass eine anatomische Prädisposition für Carcinom, bedingt durch weite Aorta, existire, wagt es, diesen Carcinom-Habitus bei einem kleinen Kinde zu diagnosticiren [3]) und stellt die Behauptung auf, dieses Kind wäre infolge seiner zu weiten Aorta an Carcinom gestorben, wenn es nicht zu früh von einer intercurrenten Krankheit dahingerafft worden wäre. —

Mir standen 119 Aortenmessungen an Carcinomatösen zur Verfügung, deren Alter zwischen 30 und 90 Jahren lag. Das Mittel aus diesen Zahlen beträgt 7,49 cm und die Vergleichszahl von gleichalten und gleichgrossen Mittel-Aorten 7,54 cm; die positive Differenz

1) l. c. S. 67.

2) l. c. S. 88.

3) l. c. S. 89 u. 90.

von 0,6 Proc. zu Gunsten der Vergleichszahl ist gewiss belanglos. Auf das Alter vertheilen sich die Carcinomzahlen folgendermaassen:

21—30 : 1, 31—40 : 17, 41—50 : 15, 51—60 : 41,
61—70 : 21, 71—80 : 24.

Von besonderem Interesse schien es mir, das Verhalten des Aortenumfanges bei Vitium cordis zu prüfen. Ich erwartete weniger für Vitium cordis eine Prädisposition in einer Aorta von abweichender Weite zu finden, als vielmehr eine Beeinflussung der Aortenweite durch Vitium cordis. Das ist aber nicht der Fall. Als Mittel aus 213 Aortenumfängen von 16—90 jährigen Individuen, bei denen die pathologisch anatomische Diagnose Vitium cordis war, erhielt ich 7,66 cm und als Vergleichszahl aus Mittelzahlen von entsprechender Grösse und entsprechendem Alter 7,65 cm.

Ich will mit den Zahlen für die Aortenumfänge von Tuberculösen meine Besprechung des Verhaltens der Aortenweite bei verschiedenen Krankheiten abschliessen. Auch bei phthisischen und scrophulösen Leichen hatte Beneke relativ häufig eine enge Aorta constatiren können.[1]) Ich kann aus meinen Zahlen diese Angabe nicht bestätigen. Auch die Phthise bevorzugt die Menschen mit engen Aorten nicht, sondern ist unter den vorhandenen Zahlen gleichmässig, entsprechend der Häufigkeit der einzelnen Umfangswerthe vertreten.

Für das Alter von 16—20 Jahren beträgt der mittlere Aortenumfang von 50 Phthisikern 5,69 cm, von 69 acut gestorbenen (Trauma, Vergiftung, acute Infectionskrankheiten) 5,71, und das Mittel aus allen 157 Zahlen 5,65 cm. Auch der Unterschied von 0,6 cm, welcher die Mittelzahl der an acuten Infectionskrankheiten Gestorbenen zeigt, ist nur durch ungenaue Rubricirung bedingt. Denn wenn wir statt der Mittelzahl von 5,65 eine Vergleichszahl nehmen, für welche auch die Grösse berücksichtigt ist, so erhalten wir auch 5,71; also vollkommene Uebereinstimmung.

71 Phthisiker im Alter von 21—30 Jahren gaben einen mittleren Umfang von 6,34 cm, 61 im Alter von 31—40 Jahren einen solchen von 6,73 cm. Die Vergleichszahlen betragen bei Berücksichtigung von Alter und Grösse 6,29 cm und 6,76 cm.

Die Zusammenstellung für andere Krankheiten noch weiter fortzusetzen, hat wohl keinen Zweck. Für weniger häufige Todesursachen wie Endocarditis ulcerosa, haemorrhagische Diathese und Ulcus ventriculi und seltenere Infectionskrankheiten steht mir kein genügend grosses Material zur Verfügung. Aus 15 Fällen von Endocarditis

1) l. c. S. 57—63.

ulcerosa (7 Männer im Alter von 15—69 Jahren und 8 Frauen 17 bis 64jährig) habe ich einen mittleren Aortenumfang von 6,78 cm gefunden; die Vergleichszahl beträgt 6,66 cm, was nicht dafür spricht, dass Endocarditis ulcerosa und enge Aorta häufig miteinander vorkommen. Nach meinen Resultaten existirt eine durch abnorme Enge oder abnorme Weite des Arterienseptums oder genauer der Aorta ascendens bedingte anatomische Prädisposition für gewisse Krankheiten nicht; und das, was bis jetzt in dieser Beziehung behauptet wurde, darf wohl bis auf Weiteres als das Resultat von Statistiken mit ungenügendem Zahlenmaterial aufgefasst werden.

Ich halte es nicht für nöthig, noch näher auf die Kritik der Schlussfolgerungen, die Beneke aus seinen Zahlen zieht, einzugehen; der Grund, warum Beneke zu falschen Schlüssen gekommen ist, liegt nach dem oben angegebenen klar. Es ist ja vorzüglich das grosse Zahlenmaterial, das es mir ermöglichte, die Frage der engen Aorta von breiterer Basis aus zu behandeln, und das mich zu anderen Resultaten führte als Virchow und Beneke.

Die objectiven Beobachtungen, die Virchow und Beneke gemacht haben, sind selbstverständlich nicht anzuzweifeln. Es kommen sehr grosse Unterschiede im Umfang der Aorta ascendens vor; Unterschiede, über deren Grösse man erstaunt ist, da man gerade hierbei einem so wichtigen Organ sehr gleichmässiges Verhalten erwarten sollte. Aber dass irgendwelche Krankheit, Puerperalfieber, Typhus, Vitium cordis, Phthise, Carcinom mit Vorliebe zusammen mit enger oder mit weiter Aorta vorkommt, lässt sich nicht nachweisen. Und wenn Frauen, die an Puerperalfieber gestorben sind, im Durchschnitt eine engere Aorta haben als Männer, deren Leben durch ein Trauma vernichtet worden ist, so entspricht das dem ganz allgemeinen Verhalten, da Frauen an und für sich eine engere Aorta haben als Männer; denn wenn wir Gleichwerthiges mit Gleichwerthigem, also Frauen mit Frauen vergleichen, so fällt jeder Unterschied weg.

Wenn nun auch die engen Aorten keine Prädisposition für bestimmte Krankheiten bilden, so bleiben doch die auffälligen Unterschiede in der Weite der Aorta ascendens zu Recht bestehen. Auch unter gleichalten, gleichgrossen und gleichgeschlechtigen Individuen kommen grosse Differenzen vor; wie ich schon weiter oben angeführt habe, bis zu 50 Proc. vom Mittel. Das sind doch gewiss Abweichungen, die für die Function des Organismus nicht gleichgültig sind, die sich doch schon intra vitam zum Mindesten durch verschiedene Leistungsfähigkeit der Organismen sollten bemerkbar machen. Es gehört ja, wie Virchow im Gegensatz zu Rokitansky und wie alle späteren

Autoren es betonen, zur engen Aorta durchaus nicht ein mangelhaft entwickelter Körper. Sondern mit einer engen Aorta kann sich der Mensch ebenso gut und ebenso musculös entwickeln, wie mit einer weiten. Er kann mit einer engen Aorta ebenso leistungsfähig sein, wie mit einer weiten, so dass also auch bei normaler Entwicklung und Leistungsfähigkeit die absolute Blutmenge innerhalb sehr weiter Grenzen schwanken kann.

Ich möchte an einem Beispiel diese wichtigen Punkte kurz besprechen. Nehmen wir aus Tabelle IX[1]) zwei Fälle, Nr. 29 u. 33. 1) Nr. 29, ein 28jähriger Mann, Heizer und Mechaniker von Beruf, stirbt 8 Tage nach zufälliger Anilinvergiftung. Der Mann war früher Gardegrenadier. Sein Herz ist hypertrophisch (Gew. 318 g). Die Aorta hat Fettflecken, ihr Umfang misst 6 cm, eine exquisit enge Aorta nach der pathologisch-anatomischen Diagnose. 2) Nr. 33, ein 30jähriger Mann, etwas mager, stirbt an Phthise mit Empyem und Amyloid der Leber; das Herz wiegt 232 g. Die Aorta hat einen Umfang von 7 cm. Der Mann war von Beruf Packer gewesen und früher Soldat. Beide waren in ihren gesunden Tagen den Anforderungen des täglichen Lebens gewachsen. Die Differenz der zwei Aortenumfänge beträgt in Procenten des kleineren 16,6 Proc. Wenn wir, um den wirklichen Verhältnissen näher zu kommen, an Stelle des Umfanges den Querschnitt der Aorta ascendens setzen, vorausgesetzt, dass derselbe kreisförmig sei, so bekommen wir für 1) 2,835 qcm und für 2) 3,899 ccm, was einem Unterschied von 35,5 Proc., auf den kleineren Querschnitt berechnet, gleichkommt. Nun kommt aber für Strömung in Röhren nicht der Querschnitt, in welchem die zweite Potenz in Betracht kommt, in Frage, sondern die dritte Potenz des Radius ist sehr wahrscheinlich dabei das Maassgebende, so dass also die Differenzen in Procenten noch viel bedeutender werden (cf. Thoma, loc. cit. S. 214 u. ff.). (Für 1) wäre $r^3 = 0,815$ und für 2) $r^3 = 1,54$, also beinahe doppelt so gross als 1.)

Wenn wir nun schon für Aorten von 6 und 7 cm Umfang solche Differenzen erhalten, wenn wir diese Grössen so in Rechnung bringen, wie es den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen könnte, so würden die Unterschiede noch viel bedeutender, wenn wir andere Umfänge, wie 5,5 und 7,5, die doch sehr oft bei Erwachsenen vorkommen, vergleichen würden. Und wir fragen uns füglich, entsprechen die Aortenumfänge, die wir an der Leiche bestimmen, den intra vitam bestehenden Verhältnissen? Ist es möglich, dass sich leistungsfähige Organismen entwickeln können, und dass sie bestehen können mit

1) Siehe am Schluss S. 320.

Aorten, die das eine Mal — und zwar nicht in extremen Fällen — für die Circulation fast doppelt so günstiges Verhalten zeigen, als das andere Mal, während wir doch bei anderen Organen keine derartigen Differenzen finden?

In allen Mittheilungen über enge Aorta, und Virchow betont es ganz besonders, ist stets angegeben, dass die engen Aorten sich durch sehr dünne und dehnbare Wand auszeichnen, dass sie sich also bei geringem innerem Drucke sehr leicht ausdehnen. Die Consequenz wird aber aus dieser Beobachtung nicht gezogen, sondern der Aortenumfang, wie er in der Leiche gefunden wird, als das maassgebende auch für die Verhältnisse intra vitam hingestellt.

Nur Lewinski[1]) stellt sich auf einen anderen Standpunkt. Er vermuthet, dass die enge Aorta der Leiche intra vitam, dank der Dehnung durch den Blutdruck, genügend weit war; dass die grosse Dehnbarkeit für die Circulation Vortheile biete, da ja bei rhythmisch wirkendem Drucke ein weich elastisches Rohr einem starrwandigen gegenüber für die Circulation viel günstigere Verhältnisse bietet. Ja er sieht in einem engen, aber sehr dehnbaren Aortensystem eine Begünstigung für die Circulation und nimmt an, dass die kleinen Herzen, wie sie bei Chlorotischen, d. h. Individuen mit häufig engen Aorten, vorkommen, ihre Kleinheit nicht ungenügender Entwicklung verdanken, sondern klein geblieben sind, weil sie bei einem weichelastischen, dehnbaren Gefässsystem eine leichte Arbeit gehabt haben. Lewinski geht vielleicht zu weit in seinen Vermuthungen, aber er hat durchaus Recht, zu verlangen, dass man enge Aorta und dehnbare Aorta nicht verwechsle, und dass man nicht aus Verhältnissen, wie sie in der Leiche bestehen, Schlüsse ziehe auf Verhältnisse intra vitam, ohne sich vorher genau zu überlegen, ob die Verhältnisse vor und nach dem Tode die gleichen waren.

Ich habe, schon bevor ich die Arbeit Lewinski's kannte, es versucht, dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu kommen, und möchte im nächsten Abschnitt meine Untersuchungen über diesen Gegenstand mittheilen. —

3. *Ueber die Dehnbarkeit der Aortenwand in radiärer Richtung.*

Wir sind am Schlusse des letzten Abschnittes zur Ueberzeugung gelangt, dass der Umfang der Aorta ascendens, den wir an der Leiche messen, dem Umfang, den dieses Gefäss intra vitam hat, wohl

1) Die Störungen im Circulationsapparat Chlorotischer etc. Virchow's Archiv Bd. LXXVI S. 292.



nicht entspricht, dass wahrscheinlich auch kein einfaches Verhältniss existirt zwischen diesen zwei Grössen, sondern dass jede einzelne Arterie unter der Einwirkung des Blutdruckes eine Weite erreichen wird, die von der Grösse des Druckes, unter dem sie steht, und von der Dehnbarkeit, die ihr eigen ist, abhängt. Eine dehnbare, dünnwandige Aorta, deren Umfang wir in der Leiche vielleicht auf 6 cm bestimmen, wird sich unter der Einwirkung des Blutdruckes wohl anders verhalten als eine starrwandige, wenig dehnbare, die einen Umfang von 8 cm besitzt.

Es schien mir unbedingt nöthig, diese Verhältnisse, so gut es anging, erst zu übersehen, bevor die Discussion über die „enge Aorta“ weiter fortgesetzt werden durfte.

Ueber Elasticität der Arterien besitzen wir eine ziemlich ansehnliche Zahl von Arbeiten, die aber fast alle dem Verhalten der Elasticität der Arterienwand gewidmet sind ohne Berücksichtigung der Umfänge der Arterien.[1])

Aus diesen Arbeiten ergiebt sich, dass die Elasticität oder für uns besser die Dehnbarkeit der Arterien sehr verschieden ist, dass sie vom Alter (Roy loc. cit.) und von der histologischen Constitution (Roy, Luck, Käfer, Thoma u. s. w.) abhängig ist und innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt. Aber nur bei Hiller[2]) fand ich etwas darüber, wie sich die Werthe, die sich bei der Section mit dem Maassstab an der Aorta bestimmen lassen, zu den Werthen, wie sie intra vitam existiren, verhalten. Hiller bestimmte die Länge der Aorta in situ und die Länge der herausgeschnittenen Aorta (relative Situslänge) und fand, dass die Aorta in situ, wenn er die Länge der herausgeschnittenen Aorta = 1,0 setzte, um so länger ist, je jünger das Individuum, von der sie stammte. Bei alten Individuen behält die Aorta nach dem Herausschneiden fast genau ihre Länge, während junge Aorten, dank der Dehnung, die sie in situ erfahren, sich stark zusammenziehen.

---

1) Wertheim, Ann. de chim. et physique 3. série XXI S. 385, 1847. — Bardeleben, Jenaische Zeitschrift für Naturwissenschaft XII S. 21, 1878. — Moens, Die Pulscurve, Leiden 1878. — Roy, Journal of physiology Vol. III, 1880—1882 S. 125. The elastic properties of the arterial Wall. — Gréhant et Quinquaut. Mesure de la pression pour déterminer la rupture des vaisseaux sanguineux. Journal de l'anat. et physiol. XXI, 1885 S. 287. — Käfer Nicolai, Zur Methodik der Elasticitätsmessungen an der Gefässwand. Diss. Dorpat 1891. — Luck, Aug., Ueber Elasticitätsverhältnisse gesunder und kranker Arterienwände. Diss. Dorpat 1889. — Thoma u. Käfer, Ueber die Elasticität gesunder und kranker Arterien. Virchow's Archiv Bd. CXVI.

2) Ueber die Elasticität der Aorta. Diss. Halle 1884.

Die Frage, die ich stellte, war die ganz analoge für den Umfang der Aorta. Wie stark zieht sich die Aorta zusammen, wenn der intra vitam sie ausdehnende Blutdruck beim Stillstand des Herzens zu wirken aufhört? und für practische Untersuchung lautet sie, wie wird der Umfang der Aorta ascendens verändert, wenn wir ihre Wand einer Dehnung aussetzen mit einer Belastung, die ungefähr dem normalen Blutdruck entspricht. Natürlich musste ein für allemal ein Blutdruck als ungefähr normal gewählt werden, wie er sich aus den Angaben der Autoren ergiebt.

Die Untersuchung geschah nun folgendermaassen. Der Umfang der zu untersuchenden Aorta, die von der Section weg bis zum Momente der Untersuchung in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt wurde, wurde mit dem Millimeterstabe am oberen Rande der Klappen und 1 cm weiter oben gemessen. Dann wurde die Aorta von der Pulmonalis abpräparirt und die Aorta am oberen Rande der Klappen, dort wo gemessen wurde, vom Herzen abgetrennt. Aus dem so erhaltenen Stück Aortenwand wurde parallel zum Klappenrand ein 1 cm breiter Riemen ausgeschnitten und wieder in physiologische Kochsalzlösung gebracht. Das Ausschneiden geschah mit einem Doppelmesser, dessen 2 circa 8 cm lange Klingen mittelst Schrauben genau auf 1 cm Distanz eingestellt werden konnten und für alle Untersuchungen immer gleich eingestellt waren.

Zur Bestimmung der Dehnbarkeit der so zubereiteten Arterienstücke diente folgender Apparat. In eine solide, mit Stellschrauben versehene Eisenplatte waren zwei ca. 50 cm lange eiserne Träger eingelassen, die oben durch einen Querbalken verbunden waren. In einer senkrechten Führung am Querbalken lief eine Stange, die durch eine Schraube fixirt werden konnte, und die an ihrem unteren Ende eine 1 1/2 cm breite Klammer trug. Eine zweite Stange lief in einem weiter unten zwischen den zwei Trägern angebrachten Querbalken ebenfalls mit Führung und Schraubenfixirung. Am oberen Ende dieser Stange befand sich auch eine Klammer, am unteren eine Schale, auf welche Gewichte gelegt werden konnten. Die zwei Stangen, welche die Klammern trugen, waren in einer Senkrechten in ihren Führungen gegeneinander beweglich. An der unteren Stange war ausserdem noch ein leichter Schreibhebel aus Aluminium angesetzt, der auf eine rotirende Trommel schrieb.

Die Ausführung einer Dehnbarkeitsbestimmung war folgende. Die zwei Klammern wurden erst auf die gewünschte Distanz, z. B. 5 cm von einander eingestellt, indem ein kleiner, genau 50 mm langer Maassstab zwischen sie gebracht wurde. Dann wurde in die obere

Klammer der Aortenstreifen an seinem oberen Ende festgeklemmt, und zwar so, dass er senkrecht zwischen die geöffneten Branchen der unteren Klammer herunterhing. Diese wurde hierauf geschlossen, und zwischen den beiden Klammern war nun ein 5 cm langes und 1 cm breites Stück Arterienwand eingeschlossen mit einer Spannung, die wohl ziemlich genau derjenigen entsprach, welche die Aorta hatte, als ihr Umfang mit dem Maassstabe bestimmt wurde. Nun begann die Dehnung. Zuerst wurde die Dehnung durch die 167 g schwere Schale + Stange + Klammer bestimmt, die Schale wurde mit der Hand unterstützt, die Schraube, welche die untere Stange in der Führung fixirte, gelockert und langsam die Schale gesenkt, bis sie frei an dem Aortenstreifen hing. Dann wurde die Stange in ihrer Führung wieder fixirt und auf der Trommel ein horizontaler Strich geschrieben. Hierauf wurde die Belastung mit 250 g begonnen, bis zu 1500 g mit je 250 g festgesetzt und jeweils auf der Trommel eine Marke geschrieben. Als Abscissenaxe war zu Beginn des Versuches auf der Trommel eine Horizontale geschrieben worden, als die zwei Klammern noch in einer Distanz von 5 cm standen.

Ich erhielt so für jeden Versuch 7 Striche auf der Trommel; der erste entsprach einer Belastung mit 167 g, der zweite einer Belastung von 167 + 250 = 417 g, der letzte einer solchen mit 1667 g. Auf einem Curvenanalysator wurde die Verticaldistanz von der Abscissenachse bis zu den 7 Strichen bis auf $^1/_{10}$ mm genau abgelesen. Die erhaltenen Zahlen geben in mm die Dehnungen, die in unserem Beispiel ein 5 cm langer und 1 cm breiter, den Aortenklappen parallel geschnittener Streifen Aortenwand durch die angegebenen Gewichte erfährt. Zur Illustration ein Beispiel:

Ein Streifen von 1 cm Breite und 5 cm Länge aus der Aorta eines 29jährigen Mannes, der an Phthise gestorben war, erfährt folgende Dehnungen:

Belastung in g . .	167	417	667	917	1167	1417	1667
Dehnung in mm .	2,49	3,12	3,45	3,63	3,75	3,86	3,99

Aus diesen Zahlen, die sich auf ein 5 cm langes Stück Aorta beziehen, ist nun leicht die Länge eines Stückes von der Grösse des Aortenumfanges zu berechnen. Für unser Beispiel würden wir folgende Zahlen erhalten: Die Aorta des 29jährigen Phthisikers (Tabelle IX Nr. 30) maass an den Klappen 6,8, 1 cm oberhalb derselben 6,4 cm. Ich habe allen Berechnungen den Umfang 1 cm oberhalb der Klappen zu Grunde gelegt, da er der Stelle ent-

spricht, an welcher die Streifen zur Untersuchung aus der Aorta ausgeschnitten wurden. Wir erhalten also:

6,4 — 9,59 — 10,51 — 10,82 — 11,05 — 11,20 — 11,34 — 11,44
als Aortenumfang bei den angegebenen Belastungen.

Was für Blutdruckgrössen entsprechen nun diese Belastungen? Der Physiker kennt Formeln, durch welche sich aus Binnendruck die Wandspannung berechnen lässt, und umgekehrt. Für dieselben muss aber der Elasticitätscoëfficient ein constanter sein, was für thierisches Gewebe bekanntlich nicht gilt. Wir können diese Formeln also zu unserem Zweck nicht gebrauchen. Ich habe nun nach folgender Ueberlegung den Blutdruck wenigstens einigermaassen zu schätzen gesucht, der die gleiche Wandspannung hervorbringen würde, wie die angehängten Gewichte. Wenn wir ein 5 qcm grosses Stück Arterienwand mit 1167 g belasten, so kommt auf 1 qcm 223,4 g, was gleich ist einer Quecksilbersäule von 171,1 mm Höhe. Für die Belastungen mit 667 g und 1667 g wäre die Quecksilberbelastung 98,1 und 248 mm.

Nun wirkt allerdings intra vitam der Blutdruck auf die Aortenwand in drei Richtungen dehnend. Die Wand wird dünner und in zwei Richtungen der Ebene ausgedehnt. In meinen Versuchen wird nur in einer Richtung gedehnt, und die Wand wird dünner. Dieser Fehler ist aber für alle Versuche derselbe, meine Zahlen sind also unter sich wohl vergleichbar, und die Absicht der eben mitgetheilten Ueberlegungen war nicht, die angewandten Belastungen in Blutdrucke umzurechnen, sondern zu zeigen, dass die Belastungen, die ich gewählt habe, die Aortenwand in einer Weise dehnen, wie das intra vitam vorkommende Blutdruckgrössen auch thun.

Wir wissen über die Grösse des Blutdruckes im menschlichen Gefässsystem noch wenig. In grossen Arterien (Femoralis, Brachialis, Radialis) wurden Werthe zwischen 100 und 180 mm Quecksilber bestimmt[1]), während für grössere Thiere (Pferd, Schaf, Kalb, Hund) höhere Werthe angegeben werden (ibid.).

Ich habe für die Besprechung meiner Zahlen die Werthe für die Belastung mit 1167 g, was also 171,1 mm Quecksilber entsprechen würde, gewählt. Diese Belastung entspricht vielleicht am besten den intra vitam in der Aorta vorkommenden Verhältnissen. Doch sind in Tabelle IX, welche die Originalzahlen enthält, auch die Aortenumfänge, die Quecksilberbelastungen mit 98,1 und 248 mm entsprechen, angegeben.

1) S. Hermann, Handbuch d. Physiologie Bd. IV 1880 S. 241.

Tabelle IX. Protokolle

	Alter und Geschlecht	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Herzgewicht g	Körperbau, Ernährungszustand	Krankheit	Herz
1	1½ W.	77	8,03	52	mager, Rhachitis	Diphtherie, Croup	Mitralrand verdickt, r. Ventr. hypertroph.
2	2 j. W.	73	8,72	52	zieml. mager	Bronchopneumonie nach Masern	Insuff. d. Mitr., r. Ventr. dilat.
3	2 j. W.	78	7,00	52	sehr mager	Peribronchitis tub. nach Diphtherie	l. Ventr. hypertrophisch
4	3 j. W.	88	11,90	67	gut genährt	Peribronchitis tub. nach Masern	id.
5	3 j. W.	90	11,84	65	id.	Diphtherie, Croup	normal
6	4 j. M.	86	—	98	zieml. mager	Lymphosarcom der Halsdrüsen	l. Ventr. hypertrophisch, Mitralis verkürzt
7	6 j. M.	107	19,10	121	gut genährt	Trauma	normal
8	9 j. M.	107	—	322	zieml. gut	Eudocarditis mitr. et aort. recurr.	Hypertroph. u. dilät. Herz
9	10 j. M.	121	—	116	gracil	Miliartuberculose	l. Ventr. hypertr.
10	13 j. M.	145	25,72	177	gracil	Diphtheritis gangränosa	l. Ventr. hypertr., Sehnenflecke
11	14 j. M.	153	40,34	235	gut	Perityphlitis, Peritonitis	Hypertr. d. Herzens
12	17 j. M.	165	49,32	280	gut	Fractura cranii	l. Ventr. hypertroph., Mitralis verdickt
13	19 j. W.	—	—	—	gracil, mager	Miliartuberculose	Herz klein
14	20 j. W.	152	49,27	277	gut	Vitium cordis, Nephritis chron.	vergrössert
15	20 j. M.	153	40,57	242	mager	Miliartuberculose	l. Ventr. etwas hypertroph.
16	20 j. M.	161	49,72	273	gut	Typhlitis Peritonitis	Mitralis verdickt, l. Ventr. hypertroph.
17	21 j. W.	165	53,54	243	gracil gebaut	Ulcus Duodeni, Peritonitis perforat.	—
18	22 j. W.	166	60,78	332	sehr gut	Nephritis parench. in graviditate	Hypertrophie u. Dilatation d. l. Ventr.
19	22 j. M.	169	59,96	305	mittelmässig	Schussverletzung des Gehirnes	beide Ventrikel dilatirt u. hypertroph.
20	24 j. W.	165	55,69	—	gut	Febris puerperalis	mässig hypertrophisch
21	25 j. M.	168	63,97	330	kräftig	Tod durch Ueberfahrenwerden	beide Ventr. vergrössert
22	26 j. W.	157	33,77	230	sehr mager	Phthisis pulmon.	r. Ventr. dil. u. hypertr., Mitralis verdickt
23	26 j. M.	161	61,33	325	kräftig	Tod durch Sturz	l. Ventr. etw. erweitert u. hypertroph.
24	27 j. M.	173	64,00	695	kräftig	Nephitis chronica, Apoplexie	Hypertrophie des linken Ventrikels.
25	27 j. W.	150	29,84	175	sehr mager	Phthisis pulmon.	atrophisch
26	28 j. M.	160	56,48	332	kräftig	Ulcus Duodeni, Peritonitis perfor.	beide Ventr. hypertroph.

der Dehnungsversuche.

Aorta	Besonderes	Länge des belasteten Stückes	Absolute Grösse der Dehnung in cm bei Belastung mit			Aortenumfang an den Klappen	Aortenumfang 1 cm über den Klappen	Berechneter Aortenumfang 1 cm oberhalb der Klappen. b. Belastung mit einer Quecksilbersäule von		
			667 g	1167 g	1667 g			98 mm	171 mm	248 mm
—	Hyperplasie des Gehirns, Asymmetr. d. Ligg. uteri	2,5	1,90	—	—	3,3	3,6	6,33	—	—
—	Gehirntuberkel	2,5	1,52	—	—	4,0	3,7	5,95	—	—
—	Rhachitis	3,0	1,94	2,16	—	3,5	3,5	5,76	6,02	—
—	—	2,5	1,31	1,48	—	3,5	3,4	5,18	5,41	—
—	—	3,0	2,19	—	—	3,8	3,6	6,23	—	—
—	Nephritis parench.	2,5	1,50	—	—	4,0	3,6	5,76	—	—
Querfalte d. Ductus Botalli	verkäste Bronchialdrüse	4,0	3,19	3,57	—	4,7	4,7	8,45	8,90	—
sehr eng	—	3,0	2,37	2,49	—	4,3	4,1	7,34	7,50	—
—	—	3,0	2,66	2,95	—	5,2	5,1	9,62	10,10	—
—	—	4,0	3,30	3,62	3,88	5,5	5,0	9,12	9,53	9,85
am Arcus Querfalten	—	5,0	4,12	4,48	zerreisst	5,6	5,8	10,58	11,00	—
Fettflecken	enge Aorta, Thymushyperplasie	4,0	3,14	3,39	3,55	5,3	5,3	9,46	9,79	10,17
—	Uterus infant.	5,0	3,64	3,92	4,15	5,8	5,4	9,34	9,64	9,90
Fettflecken	enge Aorta, Uterus hypertroph.	4,0	3,39	3,69	3,90	5,6	5,1	9,42	9,81	10,07
Fettflecken, Arcus mit 2 Ostien	enge Aorta	5,0	4,15	4,58	5,04	5,9	5,5	10,07	10,54	11,05
Arcus mit Querfalten	—	5,0	4,09	4,46	4,70	5,8	6,0	10,91	11,35	11,64
Mit Fettflecken, Falten am Arcus	enge Aorta, Asymmetr. d. Mammae u. Ligg. uteri	5,0	3,74	4,06	4,33	5,7	5,7	9,95	10,30	10,61
Fettflecken	enge Aorta, Asymmetrie d. Uterus	5,0	3,89	4,18	4,41	5,8	5,4	9,20	9,91	10,16
Aorta thorac. mit Fettflecken	—	5,0	3,92	4,30	4,57	6,5	5,7	10,17	10,60	10,91
enge Aorta, mit Fettflecken	Querverengtes Becken	5,0	4,18	4,58	4,89	5,6	5,6	10,28	10,73	11,08
—	—	5,0	4,02	4,37	4,59	6,5	6,2	11,18	11,62	11,89
—	—	5,0	3,59	3,92	4,11	6,0	6,0	10,31	10,70	11,01
—	—	5,0	3,20	3,47	3,63	6,0	5,7	9,35	9,65	9,79
mit halbknorpl. Stellen	—	5,0	3,22	3,48	3,65	8,6	8,2	13,48	13,90	14,18
—	—	5,0	3,73	4,09	zerreisst	6,0	6,4	11,17	11,61	—
Mit Fettflecken, zart	enge Aorta, Thymus persistens. Nebenmilz	5,0	3,21	3,42	3,53	6,6	6,6	10,84	11,11	11,26

	Alter und Geschlecht	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Herzgewicht g	Körperbau, Ernährungszustand	Krankheit	Herz
27	28 j. M.	167	46,60	325	zieml. mager	Phthisis pulmon.	Hypertroph. u. dilatirt
28	28 j. W.	162	36,07	167	sehr mager	Phthisis pulmon.	Atrophie d. Herzens
29	28 j. M.	164	55,08	318	muskulös	Anilinvergiftung	Hypertrophisch
30	29 j. M.	178	42,07	285	sehr mager	Phthisis pulmon.	Dilatatio cordis
31	29 j. M.	165	69,92	403	gut	Vitium cordis (Mitral-Insuffic.)	beide Ventr. dilat. u. hypertroph.
32	30 j. M.	167	56,81	320	mässig	Phthisis pulmon.	l. Ventr. etr. hypertroph.
33	30 j. M.	168	62,31	232	mager	Phthisis pulmon, Amyloid d. Leber etc.	etwas dilatirt
34	31 j. M.	159	37,76	300	zieml. mager	Sarcom der glandula thyeroidea	—
35	31 j. W.	156	41,20	237	gracil	Febris puerperalis	Endocarditis ulcer.
36	32 j. M.	176	64,66	408	kräftig	Schussverletzung des Abdomens	l. Ventr. hypertroph.
37	32 j. W.	155	45,08	287	sehr mager	Anämia pernic.	Dilatatio cordis
38	32 j. W.	—	—	—	sehr gut	Haemorrhagia cerebri, (Aneurysma miliare)	l. Ventr. hypertroph.
39	32 j. M.	168	41,20	255	sehr mager	Phthisis pulmon.	l. Ventr. dilat.
40	33 j. M.	168	45,48	325	sehr mager	allg. Tuberculose	Herz hypertr. u. dilat.
41	33 j. W.	155	47,64	260	gracil	Peritonitis nach Sectio cäsarea wegen Tumor.	l. Ventr. dilat.
42	33 j. W.	161	54,25	267	gut	Trauma, Milzruptur, Verblutung	l. Ventr. hypertroph.
43	34 j. M.	171	50,46	365	sehr mager	Phthisis pulmon.	Endocarditis mitralis retraleus
44	34 j. W.	151	40,06	248	mager	Phthisis pulmon.	r. Ventr. dilat.
45	35 j. W.	156	27,57	212	extrem mager	Phthisis pulmon.	l. Ventr. dilat. u. hypertroph.
46	35 j. W.	157	53,32	287	ordentl.	Pneumonia duplex	l. Ventr. dilat.
47	36 j. W.	154	36,87	234	sehr mager	Phthisis pulmon.	—
48	38 j. W.	145	50,73	298	gut	Anämie b. Placenta acreta	l. Ventr. dil. u. etw. hypertroph.
49	38 j. W.	164	63,45	324	sehr gut	Tumor cerebri	Insuff. u. Stenose v. Aorta u. Mitr.
50	38 j. M.	161	34,68	225	sehr mager	Phthisis pulmon.	—
51	40 j. M.	161	52,60	327	mässig	Miliartuberculose	beide Ventr. dilatirt u. hypertroph.
52	40 j. M.	159	47,43	298	kräftig, mager	Schädelfractur	beide Ventr. hypertroph.

Aorta	Besonderes	Länge des belasteten Stückes	Absolute Grösse der Dehnung in cm bei Belastung mit 667 g	1167 g	1667 g	Aortenumfang an den Klappen	Aortenumfang 1 cm über den Klappen	Berechneter Aortenumfang 1 cm oberhalb der Klappen. b. Belastung mit einer Quecksilbersäule von 98 mm	171 mm	248 mm
—	—	5,0	3,21	3,53	3,77	6,6	6,5	10,67	11,09	11,40
mit Fettflecken	enge Aorta	5,0	3,54	3,88	4,12	6,1	6,0	10,25	10,66	10,94
zahlreiche Fettflecken, Arcus mit 4 Ostien	id.	5,0	2,96	3,22	3,41	6,0	6,2	9,87	10,19	10,43
—	—	5,0	3,45	3,75	3,99	6,8	6,4	10,82	11,20	11,44
Arcus mit 2 Gefässursprüngen	enge Aorta	5,0	3,27	3,53	3,73	6,0	5,8	9,59	9,90	10,13
Fettflecken, halbknorpl. Platten	—	5,0	2,86	3,05	zerreisst	7,0	7,0	11,00	11,41	—
—	—	5,0	3,04	3,27	3,46	7,0	6,8	10,93	11,25	11,50
halbknorpl. Stellen	—	5,0	1,59	1,76	1,92	8,2	8,2	10,81	11,09	11,35
—	—	5,0	3,46	3,76	4,01	6,3	6,1	10,32	10,69	10,99
—	Nephritis interstit. chron.	5,0	3,21	3,53	3,71	6,1	6,1	10,03	10,41	10,60
mit Fettflecken	—	5,0	3,01	3,30	3,50	6,8	6,7	10,73	11,12	11,39
Fettflecken	enge Aorta, hypertroph. Uterus	5,0	3,33	3,66	3,89	6,2	6,0	10,00	10,39	10,67
Fettflecken, Querfalten am Arcus	—	5,0	2,90	3,16	3,36	6,9	6,6	10,43	10,77	11,06
mit Fettflecken	—	5,0	3,25	3,57	3,82	7,5	7,3	12,05	12,51	12,87
keine Fettflecken, Falte am Arcus	enge Aorta, Anämie	5,0	3,35	3,68	3,90	6,0	5,5	9,19	9,55	9,79
mit Fettflecken u. 2 Gefässursprüngen a. Arcus	Uterus hypertroph.	5,0	2,97	3,24	3,43	6,4	6,3	10,04	10,38	10,62
mit Fettflecken	—	5,0	3,68	4,09	4,38	6,0	5,6	9,72	10,18	10,51
mit Fettflecken	—	5,0	2,11	2,26	2,35	5,4	5,3	8,10	8,30	8,41
—	—	5,0	2,63	2,93	3,13	6,2	5,8	8,85	9,20	9,43
—	—	5,0	2,76	3,00	3,15	6,8	6,5	10,89	10,40	10,59
—	enge Aorta, Kleinheit des Uterus	5,0	2,77	3,02	3,18	6,6	6,6	10,26	10,60	10,79
Arcus mit 2 Ostien	enge Aorta	5,0	2,84	3,11	3,33	6,5	6,1	9,57	9,98	10,16
mit Fettflecken u. halbknorpl. Stellen	Polysarcie, Gallensteine	5,0	2,66	3,03	3,21	7,6	7,1	10,89	11,41	11,67
mit halbknorpl. Stellen	Endarteriitis chron. deformans	5,0	2,32	2,49	2,60	7,2	8,0	11,71	11,98	12,16
halbknorpl. Stellen	—	5,0	3,12	3,45	3,74	7,0	6,5	10,56	10,99	11,36
Fettflecken, halbknorpl. Stellen	—	5,0	3,19	3,40	3,65	6,8	6,5	10,60	11,03	11,31

	Alter und Geschlecht	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Herzgewicht g	Körperbau, Ernährungszustand	Krankheit	Herz
53	41 j. W.	149	33,54	282	mässig	Apoplexia cerebri, Endarteriitis chron. def.	l. Ventr. hypertroph.
54	41 j. W.	162	40,20	305	sehr mager	Phthitis pulmon.	Hypertroph. u. dilatirt
55	42 j. M.	162	43,81	297	sehr mager	Phthisis pulmon.	chr. hypertroph.
56	43 j. W.	151	37,31	233	sehr mager	Carcinoma, Ventriculi, Operation, Peritonitis	chr. hypertroph. u. dilat.
57	43 j. M.	158	47,20	252	mager	Carcinoma ventriculi	atrophisch
58	43 j. M.	168	63,74	352	muskulös	Phlegmone, Sepsis	l. Ventr. dilat. u. hypertr.
59	44 j. W.	154	57,81	302	gut	Nephritis in graviditate	Insuff. Mitralis
60	44 j. M.	154	50,26	360	gut	Nephritis interst. chron.	Herz hypertr. u. dilatirt
61	45 j. W.	156	40,90	224	mässig	Carcinoma ventriculi	atrophisch
62	46 j. M.	165	53,22	288	kräftig	Cholera nostras	l. Ventr. hypertroph.
63	46 j. W.	144	36,42	298	sehr mager	Vitium cordis	Insuff. d. Mitralis
64	46 j. M.	154	44,80	307	mässig	Suicidium (Erhängen)	Herz hypertrophisch
65	46 j. M.	158	49,30	360	mässig	Schädelfractur	Hypertrophia cordis
66	47 j. W.	—	—	—	sehr gut	Intoxicatio arsenicosa	—
67	48 j. W.	160	46,32	243	mager	Phthisis pulmon.	Endocarditis mitralis et aortica
68	48 j. W.	147	37,86	—	gracil	Tetanus traumat.	Endocarditis mitralis
69	49 j. W.	162	53,80	310	gut	Pyosalpinx, Pyämie	Herz hypertr. u. dilatirt
70	49 j. W.	161	34,60	215	sehr mager	Pylorussteose, Operation, Bronchopneumonie	atrophisch
71	50 j. M.	159	40,78	285	sehr mager	Phthisis	dilatirt, etw. hypertroph.
72	51 j. W.	—	—	—	zieml. mager	Carcinoma ventriculi	etw. hypertroph.
73	51 j. M.	158	58,48	475	mager	Phthisis pulmon.	dilat. u. hypertroph.
74	51 j. M.	164	39,10	230	sehr mager	Phthisis pulmon.	—
75	51 j. W.	156	50,33	348	sehr gut	Hernia incarcerata	Insuff. d. Mitralis
76	52 j. M.	176	48,20	308	mager	Phthisis pulmon.	Hypertroph. u. dilatirt
77	52 j. M.	164	53,41	360	zieml. mager	Pleuropneumonie	Endocarditis mitralis
78	56 j. M.	161	50,85	320	mässig	Cirrhosis hepatis	l. Ventr. hypertroph.
79	57 j. M.	—	—	—	mager	Carcinoma hepatis	Aortenstenose
80	57 j. M.	164	51,92	365	mager	Pleuropneumonie	Insuff. u. Stenose der Mitralis
81	58 j. W.	—	—	—	mager	Vitium cordis	Insuff. d. Aorta u. Mitralis
82	58 j. M.	168	61,30	700	kräftig	Vitium cordis	Insuff. d. Mitralis u. Tricuspidalis
83	59 j. W.	157	70,77	392	Polysarcie	Hämorrhagia cerebri	Hypertrophisch
84	60 j. M.	167	45,42	268	mager	Phthisis pulmon.	Hypertrophisch
85	60 j. W.	150	73,21	540	Oedem.	Vitium cordis	Insuff. mitralis
86	60 j. M.	165	47,75	300	sehr mager	Carcinoma renis	Insuff. d. Mitralis

Aorta	Besonderes	Länge des belasteten Stückes	Absolute Grösse der Dehnung in cm bei Belastung mit 667 g	1167 g	1667 g	Aortenumfang an den Klappen	Aortenumfang 1 cm über den Klappen	Berechneter Aortenumfang 1 cm oberhalb der Klappen. b. Belastung mit einer Quecksilbersäule von 98 mm	171 mm	248 mm
halbknorpl. Stellen, Fettflecken	—	5,0	3,14	3,39	3,64	6,5	6,8	11,07	11,42	11,74
Fettflecken, eng	—	5,0	3,10	3,38	3,56	7,0	6,6	10,69	11,06	11,26
Fettflecken, Arcus mit Querfalten	—	5,0	2,88	3,12	3,36	7,0	7,0	11,03	11,37	11,70
A. thorac. eng, Fettflecken	—	5,0	2,50	2,76	3,06	7,5	7,0	10,50	10,86	11,28
Fettflecken	—	5,0	3,17	3,53	3,81	7,0	6,7	10,95	11,43	11,79
halbknorpl. Stellen, Fettflecken	—	5,0	2,76	3,04	3,32	7,1	7,4	11,48	11,80	12,31
eng, mit Fettflecken	—	5,0	2,29	2,47	2,70	7.0	6.6	9,62	9,87	10,12
Fettflecken, Arcus mit 4 Stämmen	—	5,0	2,94	3,24	zerreisst	7,5	7,4	11,75	12,20	—
—	—	5,0	2,29	2,57	2,77	7,0	6,8	9,92	10,30	10,57
—	—	5,0	2,28	2,51	zerreisst	8,0	7,9	11,50	12,00	—
eng, mit Fettflecken	—	5,0	2,51	2,68	zerreisst	6,3	5,9	8,81	9,12	—
viele Fettflecken	—	5,0	2,82	3,07	3,27	7,0	6,4	10,01	10,33	10,59
—	—	5,0	1,94	2,12	zerreisst	7,8	7,7	10,69	10,96	—
—	—	5,0	2,18	2,36	2,50	7,7	7,5	10,77	11,04	11,25
—	—	5,0	2,40	2,62	2,81	8,0	8,2	12,14	12,49	12,85
keine Fettflecken	enge Aorta, Kleinheit des Uterus	5,0	2,31	2,52	2,70	6,3	6,0	8,77	9,02	9,24
Fettflecken	—	5,0	1,71	1,87	2,08	6,3	6,9	9,26	9,48	9,77
—	—	5,0	2,56	2,83	3.04	7,5	7,1	10,74	11,12	11,42
Fettflecken	—	5,0	2,16	2,39	2,60	7,8	7,9	11,31	11,69	11,95
—	—	5,0	2,00	2,30	zerreisst	6,5	6,5	9,10	9,49	—
Fettflecken	—	5,0	2,55	2,81	2,99	8,6	8,0	12,08	12,49	12,86
—	—	5,0	2,14	2,33	2,47	8,0	7,8	11,14	11,43	11,66
—	—	5,0	2,10	2,27	zerreisst	6,5	6,5	9,23	9,45	—
Fettflecken, halbknorpl. Stellen	—	5,0	2,54	2,79	2,96	7,0	7,2	10,86	11,22	11,46
—	—	5,0	2,34	2,55	2,72	7,6	7,2	10,57	10,87	11,12
Atherom.	—	5,0	1,87	2,11	2,30	7,2	7,2	9,89	10,23	10,61
Atherom.	—	5,0	2,43	2,69	2,95	8,1	7,6	11,29	11,68	12,08
Atherom.	—	5,0	1,66	1,94	2,12	8,2	8,6	11,46	11,94	12,25
Atherom.	am Arcus 2 Ostien	5,0	1,67	1,86	2,00	7,8	8,1	10,81	11,11	11,27
halbknorpl. Stellen	—	5,0	2,43	2,65	2,85	8,2	8,2	12,19	12,55	12,87
halbknorpl. Stellen	—	5,0	2,02	2,28	zerreisst	7,0	7,0	9,83	10,19	—
halbknorpl. Stellen	—	5,0	1,70	1,93	2,15	7,4	7,4	9,92	10,26	10,58
halbknorpl. Stellen	Duct. Botalli durchgäng.	5,0	1,75	1,97	2,27	—	7,8	11,21	11,64	12,22
id.	—	5,0	2,28	2,54	zerreisst	7,7	7,5	10,92	11,31	—

	Alter und Geschlecht	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Herzgewicht g	Körperbau, Ernährungszustand	Krankheit	Herz
87	62 j. M.	161	46,62	308	sehr mager	Phthisis pulmon.	l. Ventr. hypertroph.
88	62 j. M.	172	40,48	245	id.	Carcinoma ventriculi	atrophisch
89	63 j. M.	166	67,37	374	sehr kräftig	Dilatatio cordis	Herz hypertr. u. dilat.
90	63 j. W.	157	52,23	274	mässig	Carcinom d. Gallenblase	schlaff
91	65 j. M.	171	32,37	223	sehr mager	Phthisis pulmon.	atrophisch
92	67 j. W.	151	26,32	290	id.	Vitium cordis	atrophisch
93	68 j. W.	154	25,39	145	id.	Carcinoma Duodeni	atrophisch
94	69 j. W.	152	73,35	486	sehr gut	Vitium cordis	Insuff. d. Aorta u. Mitr.
95	69 j. M.	172	58,40	390	muskulös	Hernia incarcerata	Hypertrophisch
96	70 j. W.	145	35,71	314	Scoliose	Apoplexia cerebri	Insuff. d. Mitralis
97	72 j. M.	159	55,86	618	mager	Apoplexia cerebri, Vitium cordis	Mitralis-Insufficienz
98	76 j. W	145	38,30	330	mager	Apoplexia cerebri, Vitium cordis	Insuff. d. Mitralis u. Aorta
99	76 j. M.	—	—	—	sehr mager	Miliartuberculose	Insuff. d. Mitralis
100	77 j. W.	153	45,62	325	id.	Vitium cordis	Insuff. d. Mitralis u. Tricuspid.
101	78 j. M.	165	50,72	396	mässig	Vitium cordis	Insuff. d. Mitralis
102	78 j. M.	154	41,95	422	mässig	id.	id.
103	80 j. M.	168	48,31	285	mager	id.	l. Ventr. hypertroph.
104	82 j. W.	152	32,30	318	mager	Oberschenkelfractur, Vitium cordis	Mitralstenose
105	83 j. M.	165	59,08	410	gut	Suicidium (Ertrinken)	Aneurysma cordis partiale

Für die Beobachtungen 1—14 der Tabelle IX sind kleinere Arterienstücke als solche von 5 qcm zur Dehnung benutzt worden. Da die Gewichte immer die gleichen waren, sind diese Versuche mit den anderen (15—105) nicht vergleichbar und bleiben deshalb aus der Besprechung weg.

Ich habe nun noch kurz die weiteren Fehler, die meiner Methode anhaften, zu besprechen. Nicht immer konnten die Aorten sofort nach der Section untersucht werden aus rein äusserlichen Gründen. Sie wurden dann in 0,8 procentiger Kochsalzlösung im Eisschrank aufbewahrt, und zwar ohne Bedenken, da wir aus den Arbeiten von Ch. Roy[1]) und Luck[2]) wissen, dass auch lange dauernde Fäulniss

1) l. c. S. 138.

2) l. c. Diss. Dorpat 1889.

Aorta	Besonderes	Länge des belasteten Stückes	Absolute Grösse der Dehnung in cm bei Belastung mit 667 g	1167 g	1667 g	Aortenumfang an den Klappen	Aortenumfang 1 cm über den Klappen	Berechneter Aortenumfang 1 cm oberhalb der Klappen b. Belastung mit einer Quecksilbersäule von 98 mm	171 mm	248 mm
halbknorpl. Stellen	—	5,0	1,68	2,39	2,53	7,5	7,5	10,42	11,09	11,36
id.	—	5,0	1,99	2,26	2,34	9,5	9,1	12,72	13,31	13,36
Fettflecken, halbknorpl. Stellen	—	5,0	1,35	1,58	1,79	—	7,4	9,40	9,74	10,04
halbknorpl. Stellen	—	5,0	1,85	2,10	2,35	7,8	7,6	10,41	10,79	11,16
Atherom.	—	5,0	0,93	1,13	zerreisst	9,1	9,5	11,27	11,46	—
Fettflecken	—	5,0	1,67	1,87	2,04	7,7	7,7	10,27	10,58	10,79
—	—	5,0	1,66	zerreisst	—	8,0	7,6	10,12	—	—
Atherom.	—	5,0	1,26	1,42	1,59	7,5	7,7	9,64	9,89	10,16
id.	—	5,0	1,49	1,66	1,89	9,7	9,1	11,81	12,12	12,51
id.	—	5,0	0,78	0,97	1,13	7,1	7,0	8,09	8,36	8,58
Atherom.	Erweiterung der Aorta	5,0	1,00	zerreisst	—	9,6	10,0	12,00	—	—
Atherom.	—	5,0	—	0,64	0,84	8,8	8,8	—	9,93	10,27
Atherom.	—	5,0	1,22	1,48	1,55	8,6	8,4	10,45	10,70	11,00
id.	2 Gefässostien am Arcus	5,0	1,34	1,59	1,80	7,6	7,5	9,51	9,88	10,20
Atherom.	—	5,0	1,11	1,31	1,46	9,5	9,2	11,26	11,70	11,81
id.	—	5,0	1,00	1,16	1,28	9,5	9,0	10,80	11,08	11,30
Atherom. Aneurysma d. Aorta abdom.	—	5,0	1,06	1,22	1,40	10,0	10,5	12,73	13,06	13,44
Atherom.	—	5,0	0,60	0,76	0,83	7,8	8,5	9,52	9,94	10,08
Atherom.	—	5,0	0,94	1,16	zerreisst	8,0	9,0	11,12	11,61	—

(bei Luck bis 11 Tage) sozusagen ohne Einfluss auf die Elasticität der Aortenwandung bleibt.

Dann ist die Messung des Aortenumfanges nicht absolut genau auszuführen, da besonders bei sehr weichelastischen Gefässen der geringste Druck des Maassstabes Differenzen von mehreren Millimetern hervorbringen kann.

Schon von Thoma und Käfer (loc. cit.) ist darauf hingewiesen worden, dass bei Dehnungsversuchen mit Streifen von Arterienwand, die Form des Streifens bei der Belastung sich ändert, da derselbe in der Mitte schmäler wird. Diese Beobachtung ist durchaus richtig und für die Deutung der Resultate auch bedenklich, wenn die absoluten Dehnungsgrössen in Rechnung kommen, für meine Untersuchungen ist sie von geringerer Bedeutung, da der daraus resulti-

rende Fehler für alle Beobachtungen der gleiche ist, und deshalb meine Zahlen an Vergleichsfähigkeit unter einander nicht verlieren.

Ueber die Grösse der Fehler, die den weiteren Manipulationen zur Last fallen, habe ich mich durch Controlbestimmungen orientirt. In 26 Fällen wurden aus der gleichen Aorta 2 Streifen einander parallel ausgeschnitten und mit beiden Belastungsversuche ausgeführt. Für die Doppelbestimmungen wurde das Mittel für eine Belastung von 1167 g ausgerechnet. Das Mittel aus den 26 so erhaltenen Mittelzahlen beträgt 10,856 cm und die Abweichung vom Mittel aus den 26 Bestimmungen 0,245 cm, was für die Einzelbestimmung einen mittleren Fehler von 2,25 Proc. ausmacht.

In der kleinen Tabelle X stelle ich die Mittelwerthe aus den Doppelbestimmungen und daneben die Abweichung der Einzelbestimmung vom Mittel zusammen.

Tabelle X.

Mittel	Abweichung + —	Mittel	Abweichung + —	Mittel	Abweichung + —
11,94	0,46	8,36	0,00	9,98	0,49
11,08	0,06	9,64	0,06	11,11	0,03
10,30	0,25	10,26	0,02	12,49	0,21
10,09	0,31	11,69	0,25	11,68	0,25
11,43	0,35	11,85	0,13	11,33	0,27
10,96	0,48	9,49	0,05	9,87	0,48
11,00	0,27	11,42	0,14	11,32	0,23
12,49	0,34	9,89	0,29	11,70	0,16
9,80	0,23	11,09	0,17	—	—

Absolut genommen ist der Fehler von 2,25 Proc. ein ziemlich grosser; wenn wir ihn aber mit Abweichungen, welche die Aortenumfänge untereinander aufweisen, vergleichen, so ist er sehr gering; denn aus den Einzelzahlen, die weiter oben mitgetheilt worden sind, dass zwischen den Aortenumfängen verschiedener Leichen Differenzen bis zu 100 Procent vorkommen.

In der umfangreichen Tabelle IX sind die einzelnen Dehnungsversuche zusammengestellt. Ich hielt es für wichtig, kurz die Personalien jeder einzelnen Leiche, aus der die Aorta auf ihre Dehnbarkeit untersucht wurde, anzugeben: Alter und Geschlecht, Körperlänge, Körpergewicht, Herzgewicht; dann eine kurze Notiz über Ernährungszustand nnd Körperbau, die Diagnose der Krankheit, eine Angabe über den Zustand des Herzens und der Aorta. Dann folgt eine kurze Notiz über die Verhältnisse, die nach Virchow häufig zusammen mit enger Aorta vorkommen: Unregelmässigkeiten im Abgang der grossen Gefässe am Arcus, Verhalten des Uterus, wenn er etwas Ab-

normes bot, Verhalten der Thymusdrüse in einzelnen Fällen und ferner ist jedesmal, wenn Herr Prof. Roth die Diagnose auf enge Aorta gestellt hatte, das hier angemerkt. Es folgen dann die Daten über den Aortenumfang. Zuerst die Länge des 1 cm breiten Streifens, der zur Belastung benutzt wurde. Dann in cm die absoluten Grössen der Längenzunahme, die der Aortenstreifen bei der Belastung mit 667, 1167 und 1667 g gezeigt hatte, die direct an den auf die rotirende Trommel geschriebenen Curven bis auf $^1/_{10}$ mm abgelesen sind. Dann kommen die mit dem Maassstab gemessenen Umfänge der Aorta direct am Klappenansatz und 1 cm oberhalb desselben und endlich die Aortenumfänge, wie sie den Belastungen mit 667, 1167 und 1667 g entsprechen würden; diese Zahlen sind erhalten durch Umrechnen der Dehnungsgrösse des 5 cm langen Stückes auf ein Stück Aortenwand, dessen Länge gleich dem Aortenumfang 1 cm oberhalb der Klappen ist.

Wenn wir diese Tabelle durchgehen und die Erwachsenen vom 21sten Jahr an in den Kreis unserer Betrachtung ziehen, so sehen wir sofort, dass die gedehnten Aorten für alle Alter ungefähr gleich weit werden, während die an der Leiche gemessenen Aortenumfänge vom 3. Decennium an beständig an Grösse zunehmen. Die kleine Tabelle XI enthält den mittleren Aortenumfang der Leiche und den Aortenumfang, wie er einer Belastung mit 1167 g entspricht, nach Altersperioden geordnet.

Tabelle XI.

Alter	Umfang der Leiche	Umfang bei Belastung mit 1167 g	Beobachtungszahl
21—30	6,25	10,93	17
31—40	6,46	10,57	19
41—50	7,04	10,89	19
51—60	7,51	11,09	15
61—70	8,07	10,71	9
71—90	8,99	11,07	9

Aus dieser Tabelle ist sofort klar, dass beim erwachsenen Menschen, der gleiche Blutdruck oder die gleiche Belastung vorausgesetzt, der Aortenumfang vom Alter unabhängig ist. Wenn schon die Mittelzahlen Abweichungen von mehreren Procenten zeigen, so sind diese wohl nur dadurch bedingt, dass die Zahl der Einzelbeobachtungen für jedes Decennium eine geringe ist, so dass sich etwas bedeutendere Abweichungen von Einzelzahlen auch noch in der Mittelzahl sehr deutlich ausprägen. Das Resultat würde in anderen Worten lauten: Die intra vitam beim Erwachsenen ungefähr gleichweiten Aorten ver-

lieren mit dem Alter die Fähigkeit, sich nach Aufhören des Blutdruckes, also post mortem, zuzammenzuziehen.

Wenn nun auch aus den Mittelzahlen dieses Resultat mit Sicherheit hervorgeht, da die Abweichungen, welche sie untereinander zeigen, ganz regellos sind und also in der zufälligen Auswahl des Materials liegen oder durch Bestimmungsfehler bedingt sind, so zeigen die Einzelzahlen untereinander immer noch sehr grosse Differenzen, an deren Discussion ich mich kaum wage, da mir ein zu kleines Material zur Verfügung steht, und im Einzelfalle, da ja die Kraft des Herzens die Aorta erweitert, auch diese sollte in die Rechnung einbezogen werden können. Nur eines schien mir wichtig; zeigen die Aorten „intra vitam“ (statt Aortenumfang bei einer so und so grossen Belastung) die gleiche Abhängigkeit von Grösse und Geschlecht wie die der Leiche, oder fällt diese, wie die Altersunterschiede, auch weg. Die zwei folgenden kleinen Tabellen geben die Beantwortung dieser Frage.

Tabelle XII.

Abhängigkeit des Aortenumfanges „intra vitam“ von der Grösse der Individuen.

Länge der Leiche	Aortenumfänge „intra vitam“	Beobachtungszahl
141—50	10,13	8
151—60	10,68	30
161—70	11,06	36
171—80	11,73	8

Zu dieser Zusammenstellung sind die Aortenumfänge vom 3. Decennium an verwendet. Wie die Aortenumfänge in der Leiche, so nehmen auch die Aortenumfänge „intra vitam“ mit der Grösse des Individuums an Grösse zu. Aber wie wir schon früher constatiren konnten, hängt das nur davon ab, dass die Frauen kleinere Aortenumfänge haben als die Männer, und die ersteren hauptsächlich die Rubriken kleinerer Körperlänge füllen. Bei Gleichgeschlechtigen scheint der Umfang auch „intra vitam“ von der Grösse unabhängig zu sein (Tabelle XIII).

Tabelle XIII.

Aortenumfänge „intra vitam“ für Männer und Frauen getrennt.

Körperlänge	Frauen			Männer		
	post mortem	„intra vitam“	Zahl der Beobachtungen	post mortem	„intra vitam“	Zahl der Beobachtungen
141—50	6,85	10,13	8	—	—	—
151—60	6,82	10,26	19	7,67	11,40	11
161—70	6,30	10,56	9	7,33	11,22	27
171—80	—	—	—	7,65	11,73	8

Für die Frauen im Alter von 21—90 beträgt (Mittel aus 36 Beobachtungen) der Aortenumfang bei einer Belastung mit 1167 g 10,07 cm, für Männer im gl. Alter (aus 46 Beobachtungen) 11,35 cm. Die Umfänge der Leiche waren für die gleichen Aorten: 6,69, resp. 7,47 cm.

Die Aortenumfänge „intra vitam“ sind bei Erwachsenen also von den gleichen physiologischen Factoren abhängig, wie die der Leiche, nur ist der Einfluss des Alters weggefallen. Es bleibt im Grunde allein der Einfluss des Geschlechtes zu Recht bestehen, da auch der Einfluss der Grösse ja nur durch das Geschlecht bedingt ist und bei Gleichgeschlechtigen die Grösse aufhört, von Bedeutung zu sein.

Wenn nun schon ein Theil der Unterschiede zwischen den Einzelzahlen durch das letzterhaltene Resultat erklärt wird, so bleiben doch noch viele Differenzen, an deren Discussion ich aber nicht treten will, da diese ein positives Resultat nicht ergeben würde; es fehlt mir ein Zahlenmaterial, aus dem ich eine Normalzahl bilden könnte, was jetzt möglich wäre, da der Factor der postmortalen Zusammenziehung der Aortenwand, welcher Leichenmaterial zur Gewinnung einer Normalzahl untauglich macht, wegfällt. Dass noch grosse Differenzen zwischen den Einzelzahlen zurückbleiben, lehrt eine Durchsicht der Tabelle IX. Die meisten der pathologisch-anatomischen Diagnose nach engen Aorten gehören nicht mehr zu den engen, sondern zu den dünnwandigen und sehr dehnbaren. Dass dehnbare Aorta und Chlorose der heutigen Definition der Chlorose nach nicht zusammenfallen, ergiebt sich aus dem Umstande, dass ebenso starke Abweichungen des Aortenumfanges unter das Mittel bei Männern wie bei Frauen vorkommen; während doch Chlorose beim männlichen Geschlecht kaum beobachtet wird. Es bleiben die absoluten Maasse der Aortenumfänge bei Männern allerdings immer grössere als bei Frauen, was sich aus dem letzten Resultate ergiebt. Dass der engen Aorta keine nach den jetzigen Beobachtungen sicher nachweisbare pathologische Bedeutung zukommt, war das Resultat des 2. Abschnittes meiner Mittheilung.

Es wäre hier vielleicht noch auf die weiteren Merkmale der engen Aorta, Fettflecken, Unebenheiten der Intima und Unregelmässigkeiten im Abgang der Intercostalarterien einzutreten. Ich vermuthe, dass die beiden letzteren sich durch die starke Contraction der Wand post mortem erklären lassen und intra vitam nicht existiren. Die Bedeutung der Fettflecken bleibt einstweilen noch eine offene Frage; als Folge von erhöhtem Druck im Aortensystem dürfen sie wohl kaum mehr aufgefasst werden. Ob sie aber besonders gern bei sehr dehnbarer Aorta vorkommen oder aber einfache Folge von Veränderungen des Blutes sind, da bei jugendlichen Individuen weiblichen Geschlechtes



stark dehnbare Aorta und Erkrankungen des Blutes häufig vorkommen, oder aber Folge der Krankheit, welche Todesursache war, bleibt einstweilen dahingestellt.

Wir begreifen nun auch, warum die Individuen mit sog. engen Aorten meistens zwischen dem 20. und 30. Jahre sterben; das heisst, warum bei älteren Individuen so selten enge Aorten gefunden werden. Die engen Aorten werden bei älteren Individuen nicht mehr gefunden, weil die grosse Dehnbarkeit oder besser die Fähigkeit, sich nach Aufhören des Blutdruckes zusammenzuziehen, eine Eigenschaft jugendlicher Aortenwände ist, nicht weil die Menschen mit sog. engen Aorten früh dahinsterben.

Ich möchte mir noch einmal erlauben, auf die Bedeutung dehnbarer und wenig dehnbarer Aortenwände für die Circulation zurückzukommen und zugleich den Einfluss dieser Verhältnisse auf das Herz einer kurzen Besprechung unterziehen. Dass die Kraft des Herzens und die Menge des bei jeder Systole in die Aorta geworfenen Blutes einen Haupttheil der Factoren, welche die Circulation beherrschen, bilden, ist selbstverständlich. Der Zustand des Gefässsystems ist aber auch von grosser Bedeutung, und dass die Circulation um so besser geht, je dehnbarer und weichelastischer die Gefässwände sind, das geht aus dem hervor, was wir über Circulation bei rhythmischem Druck in Röhren mit starrer Wand und Röhren mit elastischer Wand wissen. Eine weichelastische, nach dem Tod enge Aorta ist ein Vortheil für die Circulation und damit auch für das Herz. Das stimmt nun allerdings nicht mit der gewöhnlichen Ansicht, dass die enge Aorta zu Herzhypertrophie führe.[1])

Diese Ansicht beruht aber nur auf der Beobachtung, dass bei dehnbarer Aorta gelegentlich Hypertrophie und sogar sehr starke Hypertrophie des Herzens vorkommt, wie dies auch bei normal weiter (post mortem) Aorta vorkommt.[2])

Ein Beweis, dass ein thatsächlicher Zusammenhang zwischen enger Aorta und Hypertrophie des Herzens existire, ist nicht geleistet.

Ich habe versucht, auf statistischem Wege zu erfahren, ob thatsächlich post mortem enge Aorten zusammen mit grösserem Herzen vorkommen als post mortem weite. Ich habe aus dem mir zur Ver-

1) cf. Virchow l. c., ebenso Bruberger, Riegel, Kulenkampf, Knoevnagel, Kuessner, Fraentzel l. c. — Immermann (Ziemssen's Handbuch d. Pathol. u. Therap. Bd. XIII S. 573. — Rauchfuss (Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten Bd. IV), Quincke (Ziemssen's Handbuch etc. Bd. IV, Erkrankungen der Arterien).

2) Vergl. Münzinger, Deutsches Archiv f. klin. Med. XIX. Bd.



fügung stehenden Zahlenmaterial diejenigen Herzgewichte zusammengestellt, die von Individuen stammten, deren Aortenweite unter dem Mittel aus allen Aorten war, und die, deren Aortenweite darüber war; das wurde für die Individuen im Alter von 16—20 und 21—30 durchgeführt, und ich erhielt folgendes Resultat:

Alter 16—20 Jahre. Mittleres Herzgewicht aus 138 Individuen nach Weglassung der Zahlen über 400 g (5 Fälle, alle an Vitium cordis gestorben und bei allen der Umfang der Aorten über dem Mittel) 243,2 g. Das Herzgewicht für diejenigen Aorten, deren Umfang oberhalb des Mittels liegt (71 Individuen), beträgt 251,6 g, und für die (67 Individuen), deren Aortenweite unter dem mittleren Aortenumfang liegt, 236,6 g. Die Rubricirung der Herzgewichte habe ich dabei nach dem für jede Körpergrösse aus Tabelle IV ersichtlichen Aortenumfang besonders durchgeführt, ich gebe aber nur die Schlusszahlen, da eine genaue Mittheilung an dieser Stelle keinen Werth hätte. Für das Alter von 21—30 Jahren beträgt das mittlere Herzgewicht aus 365 Einzelzahlen 273,0 g nach Weglassung der Herzgewichte über 400 g. Das mittlere Gewicht von 193 Herzen, deren Aorten unter dem Mittel agen, beträgt 264,2 g, dasjenige aus 172 Herzen, deren Aortenumfang über dem Mittel lag, 282,9 g.

Aus dem Ergebniss dieser Zusammenstellung lässt sich also sicher nicht folgern, dass in der Leiche enge Aorten intra vitam die Veranlassung zu Hypertrophie des Herzens gegeben haben; eher das Gegentheil.

Weiter einzugehen auf die Vortheile der weichelastischen Aorta für die Herzaction und die Blutcirculation will ich unterlassen, da exacte Maasse in diesen Fragen uns fehlen und bei der ganzen Besprechung die Herzkraft und das Verhalten der peripheren Arterien, das doch für die Frage vom Blutdruck so wichtig ist, und die im Gegensatz zur Aorta unter dem Einfluss des Nervensystems stehen, eine unbekannte Grösse bleiben.

Auch das Wachsthum der Aorta will ich einer näherer Besprechung nicht unterziehen, da mein Zahlenmaterial zu klein ist und kaum ein einwandsfreies Resultat ergeben könnte.

Es liegt jetzt auch auf der Hand, warum die Frage, welche in der Einleitung als Veranlassung zu den mitgetheilten Beobachtungen angegeben wurde, ob nämlich den Formen klinischer Anämie, die sich nicht durch pathologischen Blutbefund erklären lassen, keine Beantwortung erhalten hat. Die mitgetheilten Resultate sind erst die Basis, von welcher aus mit genügend grossem, klinisch- und experimentell-pathologischem Beobachtungsmaterial einer befriedigenden

Lösung könnte entgegengegangen werden. Aber die Schwierigkeiten, die zu überwinden wären, sind sehr grosse, wie aus den letzten Auseinandersetzungen hervorgeht.

Die Resultate der obigen Mittheilung sind vorwiegend negative. Ich konnte weder eine durch die enge Aorta bedingte Prädisposition für gewisse Krankheiten finden, wie sie Virchow und Beneke constatirt haben, noch überhaupt das häufige und in der Leiche leicht diagnosticirbare Vorkommen von enger Aorta constatiren, da enge Aorta und sehr dehnbare Aorta meist identisch sind, und deshalb die engen Aorten der Leiche durch den Blutdruck zu normal weiten gedehnt werden. Dass sehr verschiedene Aortenweiten intra vitam vorkommen, ist sicher, ob aber Abweichungen von der Norm vorkommen, die als pathologisch bezeichnet werden können, bleibt noch offen, wenn wir die Aortenaneurysmen aus unserer Betrachtung ausschliessen. Im Uebrigen sind die Resultate meiner Zusammenstellung von 2719 Aortenumfängen und von 105 Dehnbarkeitsbestimmungen kurz folgende:

1. Der Umfang der Aorta ascendens ist in dem auf S. 295 charakterisirten Leichenmaterial abhängig vom Alter und vom Geschlecht, und wenn das Geschlecht nicht berücksichtigt wird, von der Grösse des Individuums.

2. Weder an Puerperalfieber, noch an Typhus, Vitium cordis, Carcinom, noch an Phthise sterben vorwiegend Individuen mit engen oder weiten Aorten. Unterschiede, die im Aortenumfang bei diesen Krankheiten vorkommen, sind nur durch Alter oder Geschlecht der an der Krankheit Gestorbenen bedingt.

3. Der in der Leiche gemessene Umfang der Aorta entspricht dem intra vitam bestehenden nicht, da verschiedene Aorten verschieden dehnbar sind.

4. Die Dehnbarkeit der todten Aortenwand oder die Fähigkeit, sich nach Aufhören des Blutdruckes zusammenzuziehen, nimmt mit dem Alter ab. Die engen und dünnwandigen Aorten aus Leichen jugendlicher Individuen sind meist sehr dehnbar.

5. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Umfang der Aorta ascendens auch intra vitam bei Frauen kleiner ist als bei Männern.

6. Für das Vorkommen einer engen Aorta im Sinne Rokitansky's und Virchow's besitzen wir einstweilen noch keine sicheren Beweise. Die Norm des Aortenumfanges und die Grösse der individuellen Abweichung intra vitam sind uns einstweilen noch unbekannt und nicht durch die Grössen, die wir in der Leiche bestimmen können, zu ersetzen. —



IX.

Aus der medicinischen Klinik zu Leipzig.

Ueber die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels und die Bedeutung der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des Herzens

nebst Bemerkungen über die Herzhypertrophie bei Insufficienz der Aortenklappen.

Von

Dr. Arthur Hasenfeld und Prof. Dr. Ernst Romberg,
aus Budapest erstem Assistenten der Klinik.

(Mit 8 Curven).

Wir wissen bis jetzt nicht mit der wünschenswerthen Sicherheit, ob der hypertrophische Herzmuskel neben der Compensation eines Klappenfehlers noch anderweitig gesteigerte Arbeit in demselben Maasse zu leisten, äusseren Ansprüchen ebenso zu genügen vermag, wie der normale, ob seine Reservekraft — um an dem zuerst von Rosenbach[1]) gebrauchten, bezeichnenden und allgemein eingebürgerten Ausdruck festzuhalten — ebenso gross ist wie die des normalen Herzmuskels. Nur das steht fest, dass hypertrophische Herzen leichter und häufiger Zeichen von Schwäche zeigen als gesunde. Die Ursache dafür sehen Krehl[2]) und Romberg[3]) in anatomischen Veränderungen oder functionellen Störungen (Ermüdung, Ueberdehnung), denen derartige Herzen besonders ausgesetzt sind, und die eine Verminderung der Herzkraft herbeiführen. Martius[4]) nimmt dagegen an, dass die Reservekraft der hypertrophischen Herzen an sich geringer sei, und dass deshalb das hypertrophische Herz leichter versage. In der ihm eigenen überzeugenden und klaren Weise tritt er für diese Anschauung ein. Er veranschaulicht sie in sehr geschickt gewählten Diagrammen.

1) Dieses Archiv Bd. IX. S. 8, und: Die Krankheiten des Herzens in Eulenburg's Real-Encyclopädie 2. Aufl. S. 438.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XLVI. S. 454.

3) Ebendas. Bd. LIII. S. 163.

4) Die allgemeinen Kreislaufstörungen. Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse. S. 46.



Die beiden Ansichten stimmen also darin überein, dass sie annehmen, die absolute Kraft des Herzens sei durch die Hypertrophie gesteigert. Es compensirt den Klappenfehler und besitzt ausserdem noch einen gewissen Vorrath von Kraft zur Ueberwindung gesteigerter Ansprüche. Sie gehen aber darin auseinander, dass Martius die Steigerung der absoluten Herzkraft durch die Hypertrophie für viel geringer hält als Krehl und Romberg. Die Anpassungsfähigkeit des hypertrophischen Herzens an äussere Anforderungen ist nach Martius dauernd gesunken, nach Krehl und Romberg, solange der Herzmuskel gesund und auch functionell nicht geschädigt ist, annähernd ebenso gross wie die des normalen.

Die Wichtigkeit der Entscheidung, welche der beiden Anschauungen den thatsächlichen Verhältnissen näher kommt, liegt auf der Hand. Es ist für Klappenfehlerkranke ja von höchster Bedeutung, wie weit sie der Leistungsfähigkeit ihres Herzens gegenüber äusseren Ansprüchen vertrauen können. Theoretische Erwägungen, anatomische und klinische Untersuchungen geben, wie die Divergenz der Ansichten zeigt, nicht genügend eindeutige Resultate.*) Es musste versucht werden, experimentell der Frage näher zu treten, um das Verhalten des hypertrophischen Klappenfehlerherzens bei gesteigerten Ansprüchen unter möglichst einfachen Bedingungen kennen zu lernen.

So zahlreich anatomische Untersuchungen bei arteficiellen, längere Zeit bestehenden Klappenfehlern ausgeführt sind, so vielfach man sich experimentell mit frischen Klappenfehlern beschäftigt hat, so vollständig fehlt es an Thierversuchen, die zur Beantwortung der uns interessirenden Frage geeignet sind.

Sollten dabei für die menschliche Pathologie verwerthbare Resultate erhalten werden, so war offenbar die Wahl der Versuchsthiere von Bedeutung. Wir wissen aus verschiedenen Arbeiten [1]), dass das Hundeherz höheren Ansprüchen gewachsen ist als das Kaninchenherz. Der Hund hat, wie wir wohl aus den kürzlich von Bollinger [2]) wieder betonten interessanten Herzwägungen J. Bergmann's [3]) bei verschiedenen Thieren folgern können, als ein sich lebhaft bewegendes Thier im Verhältniss zu seiner Körpermasse ein musculöseres Herz

*) Anmerkung bei der Correctur: Die interessante Arbeit von B. Lewy (Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXXI. S. 321 u. 520) kam erst nach Absendung des Manuscripts in unsere Hände.

1) de Jager, Pflüger's Arch. Bd. XXXI. S. 222, Lüderitz, Zschr. f. klin. Med. Bd. XX. S. 383.

2) Ueber idiopath. Herzvergrösserung. München 1893. S. 60.

3) Ueber die Grösse des Herzens bei Menschen und Thieren. Inaug.-Diss. München 1884.

als das Kaninchen, für dessen ruhige Lebensweise ein weniger musculöses Herz genügt. Erlaubt auch die Masse der Herzmusculatur keinen directen Schluss auf die Herzkraft, so ist doch diese anatomische Verschiedenheit wohl nicht ohne Bedeutung für den Unterschied in der Leistungsfähigkeit. Um nun dem Einwande zu begegnen, dass wir Thiere benutzt hätten, die vielleicht ein leistungsfähigeres Herz besitzen als der Mensch, haben wir ausschliesslich an Kaninchen gearbeitet. Das Kaninchenherz wiegt im Verhältniss zum Körpergewicht nur die Hälfte des Menschenherzens. Man wird jedenfalls annehmen dürfen, dass es gesteigerten Ansprüchen an seine Kraft nicht besser nachkommen kann als das Menschenherz. Wahrscheinlich ist es sogar beträchtlich schwächer.

Wir haben uns mit dem Verhalten des hypertrophischen Herzens bei Aorteninsufficienz beschäftigt. Nach dem Vorgange von O. Becker[1]), Cohnheim[2]), O. Rosenbach[3]) u. A. führten wir in Morphiumnarkose unter aseptischen Cautelen eine feine, stark geknöpfte Sonde in die rechte Carotis ein. Man fühlt beim Vorschieben der Sonde sehr deutlich an den starken pulsatorischen Bewegungen, dass man die Aortenklappen erreicht hat. Mit einem kräftigen, raschen Stosse gelingt es ohne Schwierigkeit, eine oder bei mehrmaligem Vorschieben bisweilen auch mehrere Klappen zu zerreissen. Der alsbald eintretende Pulsus celer, das sofort hörbare diastolische Geräusch, welches meist längs des linken, seltener am rechten Sternalrande seine grösste Lautheit zeigt, der auffällig laute herzsystolische Ton über der Aorta abdominalis sind deutliche Kennzeichen des Erfolges. Die rechte Carotis wurde dann unterbunden, die Hautwunde vernäht und mit Collodium bedeckt. Die Thiere waren, bald nachdem sie aus der Narkose erwachten, wieder völlig munter, frassen und bewegten sich in ihren Käfigen.

Wir haben bei unseren Aorteninsufficienzthieren nie eine Störung der Wundheilung erlebt. Die Temperatur, die in den ersten Tagen nach der Operation regelmässig gemessen wurde, blieb fast stets normal. Nur einmal erhob sie sich am 4. und 5. Tage nach der Operation etwas über das sonstige Niveau, überschritt aber auch hier nicht 39,8°. Stärkeres Fieber bestand also auch hier nicht. Immerhin zeigte das Herz in diesem Falle besondere Eigenthümlichkeiten, auf die wir nachher zurückkommen werden. Puls und Athmung liessen niemals auffällige Frequenzveränderungen erkennen.

1) Gräfe's Arch. Bd. XVIII. S. 206.
2) Vorles. über allg. Pathol. 1. Aufl. Bd. I. S. 38.
3) Dieses Archiv Bd. IX.

Die Kaninchen wurden in gut gesäuberten Behältern gehalten, in denen sie sich ausreichend bewegen konnten. Wie gut sie sich befanden, zeigt der Umstand, dass die Mehrzahl an Gewicht zunahm, und dass das eine zweimal während der Beobachtungszeit Junge warf.

Zwei der Thiere starben plötzlich nach 80, resp. 124 Tagen anscheinend inmitten völligen Wohlbefindens. Bei beiden bestanden eine ganz minimale adhäsive Pericarditis an vereinzelten kleinen Stellen und ein geringer Ascites. Sonst war ausser der Hypertrophie des Herzens infolge des Klappenfehlers nichts Pathologisches nachweisbar. Auch die mikroskopische Untersuchung des Herzens ergab keine Abnormität. Die übrigen 10 Thiere überlebten und wurden am 90.—128. Tage, durchschnittlich am 125. Tage nach der Durchstossung der Aortenklappen, zu Versuchen benutzt.

I. Anatomisches.

Die Hypertrophie des Herzens bei Aorteninsufficienz.

Ehe wir auf die Versuchsergebnisse eingehen, ist es nothwendig, die Veränderungen am Herzen zu besprechen, welche durch die Insufficienz der Aortenklappen herbeigeführt wurden. Sie geben uns bereits interessante Aufschlüsse über den Mechanismus der Aorteninsufficienz.

Der Klappendefect bestand meist in einem mehr oder minder klaffenden Riss, der die Basis der linken vorderen Aortenklappe durchzog, so dass sie oft nur durch schmale Gewebsbrücken mit der Ansatzstelle verbunden war. Waren mehrere Klappen zerstört, so war am häufigsten die hintere Klappe in gleicher Weise lädirt. Die Ränder des Risses waren manchmal etwas verdickt, oft völlig unverändert. Niemals fanden sich endocarditische Auflagerungen oder stärkere Schrumpfungen an den zerstörten Klappen.

Das Herz selbst war durch die Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels stets bedeutend vergrössert. Die übrigen Herzabschnitte traten für die blosse Betrachtung beträchtlich gegen die linke Kammer zurück.

Hinsichtlich der Entstehung der Hypertrophie stehen wir vollständig auf dem zuerst von Cohnheim[1]) und Rosenbach[2]) vertretenen Standpunkte, dass das Herz vom Augenblicke der Entstehung der Insufficienz an vermehrte Arbeit leistet, weil der linke Ventrikel bei jeder Systole eine vermehrte Füllung in annähernd derselben Zeit wie normal austreibt. Das Herz hypertrophirt, weil es infolge des Klappenfehlers vermehrte Arbeit leistet. Es leistet nicht vermehrte Arbeit, weil es hyper-

1) Vorles. über allg. Pathol. 2. Aufl. Bd. I. S. 53.

2) l. c. S. 14 f.

trophirt. Der Entstehung der Hypertrophie im Einzelnen ist in mehreren Arbeiten nachgegangen worden. Durch die ausserordentlich sorgfältige Arbeit Tangl's[1]) ist wohl endgültig bewiesen, dass sie in der Hauptsache durch Verdickung, nicht durch Vermehrung der Muskelfasern zu Stande kommt, wie das auch schon in einer ziemlich allgemein übersehenen, unter E. Wagner's Leitung gefertigten Dissertation von Facilides[2]) dargelegt wurde.

Im Inneren des linken Ventrikels fiel hin und wieder eine Endocardverdickung am Septum unterhalb des Aortenostiums auf. Wir lassen dahingestellt, ob sie den von Zahn[3]) bei menschlicher Aorteninsufficienz geschilderten Verdickungen entsprach oder durch eine leichte Verletzung infolge eines Auftreffens der Sonde bei der Operation herbeigeführt war. Eine Abplattung der Papillarmuskeln, wie sie Rosenbach[4]), Tangl[5]) u. A. erwähnen, haben wir in unseren Fällen nicht beobachtet.

Zur mikroskopischen Untersuchung des Herzmuskels wurde eine Anzahl von Stufenschnitten durch die ganze Ausdehnung des linken und rechten Ventrikels, des Septums und vielfach auch der Vorhöfe gelegt. Ein abnormer Befund wurde ausser der auffälligen Verdickung der einzelnen Muskelfasern des linken Ventrikels meist nicht festgestellt. Nur bei dem Thiere, das zweimal Junge geworfen hatte, das aber sonst, speciell in der Zeit nach der Operation, nichts Besonderes gezeigt hatte, und das am 128. Tage nach der Durchstossung der Aortenklappen zum Versuche benutzt wurde, fand sich im mittleren Drittel der inneren Schicht des linken Ventrikels ein mässig grosser Bezirk dichter Rundzelleninfiltration. Die Muskelfasern waren hier auseinander gedrängt und blass gefärbt, aber kernhaltig. In der Umgebung fanden sich noch einzelne Rundzellen. Das übrige Myocard war ebenso wie an den anderen Herzen völlig normal. Die acute Entzündung war zu wenig ausgedehnt, um im Leben Erscheinungen hervorzurufen. Anatomisch ist sie aber interessant, weil sie uns auch bei den arteficiellen Klappenfehlern einen Process in seinen ersten Anfängen zeigt, der in der menschlichen Pathologie bei weiterer Ausdehnung eine grosse Rolle spielt, die Erkrankung des Herzfleisches. Die Entzündung zeigte ganz das Aussehen der acuten infectiösen Myocarditis. Ihre Entstehung verdankt sie am wahrschein-

1) Virch. Arch. Bd. CXVI. S. 432.

2) Ueber d. pathol Verhalten d. Muskelzellen d. Herzens. Inaug.-Diss. Leipzig 1870. S. 9.

3) Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1895. S. 354.

4) l. c. S. 28.

5) l. c. S. 447.

lichsten einer allerdings nicht näher festzustellenden Infection, vielleicht bei einer der Geburten.

Besonders wollen wir hervorheben, dass wir eine Bindegewebsentwicklung infolge der Dehnung und abnormen Belastung der linken Kammer im Sinne Traube's [1]) und Dehio's [2]) trotz der Hochgradigkeit der Veränderungen nicht gefunden haben.

Um ein sicheres Urtheil über die Hypertrophie des Herzens infolge der Insufficienz der Aortenklappen zu bekommen, haben wir die Herzen nach der von Müller [3]) für das menschliche Herz ausgearbeiteten Methode zerschnitten und ihre einzelnen Theile gewogen. Die Aufgabe ist einfacher als beim Menschenherzen, da das Pericard des Kaninchens in der Mehrzahl der Fälle fast fettfrei ist, man es also nicht zu entfernen braucht. Nach Abschneidung der Arterien am oberen Rande der Semilunarklappen wurden die Vorhöfe von den Kammern in der Atrioventricularfurche, rechter und linker Ventrikel vom Septum möglichst in der Flucht seiner Flächen getrennt, Vorhöfe, rechter Ventrikel, Septum und linker Ventrikel einzeln gewogen. Es wurden nach dem Vorgange Müller's das Verhältniss des Herzgewichtes zum Körpergewicht (das sogenannte Proportionalgewicht) das des rechten zum linken Ventrikel (R.:L.) und bei fast sämmtlichen Aorteninsufficienzthieren und einer Anzahl normaler Fälle auch das des Gewichtes beider Nieren zum Herzgewicht berechnet. Das letzte fanden Grawitz und Israel [4]) constanter als das Proportionalgewicht. Uns wie Tangl [5]) schien es im Einzelfalle ebenso wechselnd zu sein wie das Proportionalgewicht. Auch der infolge unserer experimentellen Eingriffe verschiedene Blutreichthum der Nieren konnte diese Zahl möglicher Weise beeinflussen. Wir haben es deshalb vorgezogen, uns hauptsächlich an das Proportionalgewicht und an das Verhältniss des rechten zum linken Ventrikel zu halten.

Wir mussten uns zunächst die nöthigen Zahlen für normale Thiere verschaffen. Wir haben deshalb 32 Herzen von gesunden Kaninchen nach der Müller'schen Methode gewogen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle I zusammengestellt, die daraus gewonnenen Durchschnittszahlen in Tabelle II (s. am Schlusse der Arbeit).

Wohl zeigen sich im Einzelnen beträchtliche Schwankungen.

1) Ges. Beitr. zur Path. u. Phys. Bd. II. S. 291 f.

2) Congr. f. inn. Med. 1895 S. 495, s. auch die ausgezeichneten Dissertationen von Radasewsky u. B. Sack, Dorpat 1894.

3) Die Massenverhältnisse d. menschl. Herzens 1883.

4) Virch. Arch. Bd. LXXVII. S. 332.

5) l. c. S. 436.

Aber im Ganzen betrachtet, ist es doch unverkennbar, dass das Herzgewicht mit dem Körpergewicht zunimmt. Die Zunahme erfolgt ziemlich gleichmässig, und so zeigt das durchschnittliche Proportionalgewicht im Allgemeinen keine grösseren Differenzen. Dass dieselben an einzelnen Stellen hervortreten, ist bei der Kleinheit der Zahlen, aus denen die betreffende Durchschnittszahl gewonnen ist, nicht auffällig. Das durchschnittliche Proportionalgewicht betrug 0,00238.

Auch das Alter der Kaninchen scheint einen gewissen Einfluss zu haben, der aber nach Lage der Dinge schwer abzuschätzen ist, wenn es sich um Thiere von mittlerem Gewicht handelt. Bei einem Kaninchen, das wir schon über ein Jahr als Zuchtthier im Stalle hatten, fanden wir ein sehr hohes Herzgewicht, das auch im Verhältniss zum Körpergewicht grösser war als bei den übrigen, wohl meist jüngeren Thieren.

Die ausserordentliche Verschiedenheit des Herzgewichtes je nach dem Körpergewicht — bei 1300—1399 g 3,07 g Herzgewicht, bei 2300—2399 g 5,49 g Herzgewicht, bei 2900 bis 2999 g 9,88 g Herzgewicht — ist eine eindringliche Mahnung, zur Beurtheilung etwaiger Hypertrophie sich nie allein auf das absolute Herzgewicht zu verlassen. Man kann sonst leicht Herzen für hypertrophisch halten, die für einen entsprechend schweren Körper es nicht sind. Es wäre von besonderem Interesse, in den als idiopathische Hypertrophie bezeichneten Fällen der menschlichen Pathologie auf diesen Punkt zu achten. Wäre es nicht möglich, dass es sich hier in manchen Fällen nur um ungewöhnlich grosse Herzen handelt, die aber für den betreffenden Körper nicht als hypertrophisch zu bezeichnen sind? Wägungen nach der Müller'schen Methode wären hier dringend erwünscht.

Kehren wir zu unseren Kaninchen zurück, so sehen wir im Einzelnen beträchtliche Schwankungen, die aber nicht genügend gross sind, um das Gesammtergebniss zu beeinflussen. Bei 3 Kaninchen von je 1980 g Körpergewicht fanden wir Herzen von 3,95, 4,55 und 5,14 g.

Ebenso wechselnd, wie das Gewicht des ganzen Herzens in den einzelnen Fällen sind die Gewichte der einzelnen Herzabschnitte. Wir sehen bald den einen, bald den anderen Ventrikel musculöser, ohne dass wir eine Ursache dafür angeben könnten. Aber auch hier sind die Verschiedenheiten nicht so gross, dass das durchschnittliche Verhältniss des rechten zum linken Ven-

trikel über gewisse, relativ nahe zusammenliegende Grenzwerthe hinausgeht. Im Durchschnitt ist $\frac{R}{L} = 0{,}497$.

Die Kenntniss der Gewichtsverhältnisse des normalen Kaninchenherzens setzte uns in den Stand, den Grad der Hypertrophie bei unseren Aorteninsufficienzthieren mit der genügenden Sicherheit zu beurtheilen. Da die Insufficienz von Anfang an gleich blieb, da ferner die Herzen nie vor dem 80., durchschnittlich erst am 125. Tage nach Erzeugung des Klappenfehlers gewogen wurden, da wir schon am 80. Tage beträchtliche und in späterer Zeit bisweilen nur geringe Hypertrophie fanden, halten wir die Entwicklung der Hypertrophie in unseren Fällen für abgeschlossen. Die Grösse, nicht die Dauer der Insufficienz bestimmte bei ihnen den Grad der Hypertrophie. Je grösser die während der Diastole in die linke Kammer zurückfliessende Blutmenge, je bedeutender also der Zuwachs an Füllung und damit an Arbeit für den linken Ventrikel war, um so stärker war seine Hypertrophie. Auch in unseren, nachher zu besprechenden experimentellen Ergebnissen sehen wir eine Stütze dieser Anschauung. Tab. III (s. am Schlusse der Arbeit) giebt die Zahlen. Die Fälle sind in ihr, um die spätere Uebersicht zu erleichtern, in der Reihenfolge der Versuche aufgeführt. Das in seinen einzelnen Theilen gewogene Herz des einen plötzlich gestorbenen Thieres ist an den Schluss gestellt.

Die Hypertrophie des linken Ventrikels zeigt sich ausserordentlich verschieden entwickelt, wenn wir die bei gleichem Körpergewicht normalen Zahlen (der Tab. I und II) damit vergleichen. Seine Muskelmasse ist bei dem plötzlich gestorbenen Kaninchen, bei Nr. 32, 33 und 34 fast auf das Dreifache, bei Nr. 9, 11 und 31 fast auf das Doppelte vermehrt, während bei den übrigen Kaninchen die Zunahme nur etwas über das Anderthalbfache beträgt. Am geringsten ist die Hypertrophie des linken Ventrikels bei Nr. 35.

Die Vergrösserung der linken Klammer bestimmt im Wesentlichen die Vergrösserung des ganzen Herzens im Verhältniss zum Körpergewicht und das Verhältniss vom rechten zum linken Ventrikel. So sehen wir im Allgemeinen die Proportionalgewichte entsprechend der Hypertrophie der linken Kammer zunehmen und die Verhältnisszahl R:L sich verkleinern. Aber das Verhalten des linken Ventrikels ist wohl der wichtigste, aber nicht der einzige das Proportionalgewicht und die Verhältnisszahl bestimmende Factor. Auch die anderen Abschnitte des Herzens äussern einen gewissen, wenn auch nicht sehr bedeutenden Einfluss darauf. So ist z. B. im Ver-

hältniss zur Hypertrophie des linken Ventrikels das Proportionalgewicht bei Nr. 10 weniger erhöht als bei Nr. 31 und die Zahl $\frac{R}{L}$ bei Nr. 31 und 33 fast ebenso gross als bei anderen Thieren mit viel geringerer Hypertrophie. Dieses wechselnde Verhalten ist offenbar von der verschiedenen Muskelmasse der übrigen Herztheile abhängig. In der That zeigen dieselben in unseren Fällen eine recht ungleiche Entwicklung.

Bei mässiger Hypertrophie des linken Ventrikels sind rechter Ventrikel und Vorhöfe unverändert. Sie zeigen die dem betr. Körpergewicht zukommende Schwere. Das Septum ist dagegen häufig stärker als normal, eine Erscheinung, die nicht überraschen kann, da ja der grössere Theil des Septums der Musculatur des linken Ventrikels angehört (vergl. hierzu Krehl.[1]) Zum mittleren Ringmuskel der linken Kammer gehören die quer verlaufenden Fasern des Septums; seine inneren Längsfasern hängen mit den äusseren Längsfasern des linken Ventrikels zusammen, die am Wirbel der Herzspitze auf die Innenfläche umbiegen. Der grösste Theil des Septums gehört zum Ringmuskel. Es ist nun auffallend, dass das Septum sich viel weniger an der Hypertrophie betheiligt, als man nach seiner überwiegenden Zugehörigkeit zum linken Ventrikel erwarten könnte. Vielleicht ist aus dieser Thatsache ein Hinweis darauf zu entnehmen, dass die Hypertrophie nicht alle Schichten der linken Kammer gleichmässig betrifft. Würden z. B. die Längsfasern stärker hypertrophiren als der Ringmuskel, so würde die relativ geringe Betheiligung des Septums erklärt sein. Dafür spricht vielleicht auch die aus der menschlichen Pathologie bekannte Erscheinung, dass die Vergrösserung des linken Ventrikels bei Aorteninsufficienz hauptsächlich in der Längsrichtung erfolgt. Es ist jedenfalls wünschenswerth, auch bei menschlichen Klappenfehlern auf diese Verhältnisse zu achten, um sichere Vorstellungen darüber zu bekommen.

Von grösserem Interesse ist das Verhalten der Vorhöfe und des rechten Ventrikels. Bekanntlich ist die Ansicht[2]) vertreten worden, dass eine Hypertrophie des linken Ventrikels stets eine solche des rechten nach sich ziehe, weil die verstärkt arbeitende linke Kammer mehr Blut in die Kranzarterien treibe, und dadurch eine

1) Abhandl. d. math. phys. Klasse d. Königl. Sächs. Ges. d. Wiss. Bd. XVII. Nr. 5.

2) Rosenbach, Die Krankheiten des Herzens in Eulenburg's Real-Encyclopädie 2. Aufl. S. 438, auch Senator, Nothnagel's spec. Path. u. Ther. Bd. IX. Theil I. S. 98.

Hypertrophie beider Kammern herbeigeführt werde. Selbst wenn wir die recht bestreitbare Annahme zugeben, dass der verstärkt arbeitende Herzmuskel mehr Blut in die Kranzarterien wirft, so wissen wir doch nicht, dass allein durch vermehrte Blutzufuhr eine Hypertrophie herbeigeführt werden kann. Zutreffender ist wohl die Vorstellung, dass infolge der verstärkten Arbeit auch die Kranzgefässe sich den erhöhten Anforderungen anpassen, sich erweitern und so mehr Blut zu dem stärker arbeitenden und allmählich hypertrophirenden Theile des Herzens leiten. Die reichlichere Blutversorgung ist also ebenso wie die Hypertrophie die Folge, nicht die Ursache der verstärkten Arbeit. Auf diese Weise kann also eine Hypertrophie des linken Herzens nicht eine des rechten nach sich ziehen.

Die soeben bestrittene Meinung ist wohl durch die allgemeine Anschauung entstanden, dass eine Hypertrophie des Herzens bei sehr heruntergekommenem Ernährungszustande sich nicht entwickeln könne, dass eine genügende Ernährung des Herzens zum Zustandekommen der Hypertrophie nothwendig sei. Wir geben die Möglichkeit zu, dass Ernährungsstörungen die Entwicklung der Hypertrophie beeinträchtigen können. Es erscheint uns aber fraglich, ob die Ernährungsstörung als solche diese Wirkung hat, ob nicht vielmehr bestimmte, eine Ernährungsstörung herbeiführende Schädlichkeiten die vermehrte Arbeit des Herzens verhindern und so die Grundbedingung für Entstehung einer Hypertrophie fortfallen lassen. Für die letzte Annahme spricht wenigstens eine unserer Beobachtungen. Das Kaninchen Nr. 32 magerte aus unbekannter Ursache in 124 Tagen von 2190 g auf 1740 g ab, verlor also ca. ein Fünftel seines Körpergewichtes, und trotzdem hatte sich eine starke Herzhypertrophie entwickelt. Also ist nicht jede Ernährungsstörung ein Hinderniss der Hypertrophie.

Kehren wir zum Verhalten der rechten Kammer bei unseren Thieren zurück, so zeigte dieselbe bei einer Anzahl, wie schon oben erwähnt, ihre normale Musculatur. Hier bestand eine ganz isolirte Hypertrophie des linken Ventrikels. Ja, bei dem Kaninchen mit einer nur geringen Hypertrophie des linken Ventrikels war sogar der rechte für die Grösse des Thieres abnorm schwach. So scheint auch eine andere Möglichkeit, die im Gefolge einer linksseitigen eine rechtsseitige Hypertrophie nach sich ziehen könnte, nicht merklich in Betracht zu kommen. Wir meinen die Möglichkeit, dass die den beiden Kammern gemeinsamen Fasern durch ihre Hypertrophie eine Zunahme des rechten Ventrikels bewirken.

Man könnte einwenden, dass bei den Kaninchen Nr. 31—34 und ebenso bei dem einen plötzlich gestorbenen sich doch eine merkliche Hypertrophie der rechten Kammer finde. Es liege nur an der geringeren Hypertrophie des linken Ventrikels in den anderen

Fällen, dass bei ihnen die rechte Kammer nicht vergrössert sei. Wir können auch diese Annahme zurückweisen. Bei den genannten Fällen bestand stets auch eine Erhöhung des Gewichtes der Vorhöfe. Dieselbe wäre unerklärt, wenn es sich wirklich um eine Art von Uebergreifen der Hypertrophie von einer auf die andere Kammer handelte. Sie muss ebenso wie die Hypertrophie des rechten Ventrikels auf eine andere Weise entstanden sein.

Nach dem Grade der Hypertrophie des linken Ventrikels sind es die bedeutendsten Aorteninsufficienzen unter unserem Material. Da eine Mitralinsufficienz nach dem Auscultationsbefund und nach dem normalen anatomischen Verhalten der Klappen und der bei ihrem Schluss betheiligten Muskelpartien auszuschliessen war, muss man wohl bei ihnen an zwei Möglichkeiten denken, die geeignet sind, den Abfluss aus dem linken Vorhofe zu erschweren, den Druck im Lungenkreislauf zu steigern und so vermehrte Arbeit und Hypertrophie des linken Vorhofes und des rechten Ventrikels zu verursachen.

Der linke Ventrikel konnte sich nicht genügend erweitern, um die durch das Aortenostium regurgitirende und die vom Vorhofe her einströmende Blutmenge vollständig aufzunehmen, oder er wurde durch die übermässige Füllung überdehnt und dadurch zu schwach, die beträchtlich vermehrte Blutmenge vollständig in die Aorta zu treiben und so entstand der ungenügende Abfluss des Vorhofblutes.

Die ungenügende systolische Zusammenziehung, die verminderte Kraft des linken Ventrikels ist in ihren Folgen allgemein anerkannt. An die erste Möglichkeit, die unzureichende diastolische Erweiterung, zu denken, geben uns die Modellversuche von v. Basch[1]) und Moritz[2]) Veranlassung. Beide erzeugten hochgradige Aorteninsufficienzen. Die Contraction der Ventrikel war vollständig. An v. Basch's Modell konnte die linke Kammer sich aber nicht genügend erweitern. Es folgte erschwerter Abfluss des Blutes aus dem linken Vorhof und Sinken des arteriellen Druckes. Moritz richtete sein Modell so ein, dass der Ventrikel sich ausreichend erweitern konnte. Abfluss aus dem linken Vorhofe und arterieller Druck blieben unverändert. Er hob bereits mit berechtigtem Nachdruck die Bedeutung der ungenügenden diastolischen Erweiterung hervor.

Eine Ueberdehnung schädigt nach allgemeiner Auffassung die Herzkraft. Wäre eine Ueberdehnung des linken Ventrikels die Ur-

1) Allg. Phys. u. Path. d. Kreislaufes. 1892 S. 134.

2) Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1895 S. 395.

sache der Hypertrophie des linken Vorhofs und des rechten Ventrikels, so mussten unsere Versuche bei den betreffenden Thieren stets eine Veränderung der Contractionsstärke des linken Ventrikels erkennen lassen. Das war aber, wie wir nachher sehen werden, nicht der Fall. Es handelt sich also um ungenügende diastolische Erweiterung bei völlig normaler Entleerung, bei vollständiger Contraction des linken Ventrikels. Die unzureichende diastolische Anpassungsfähigkeit, die ungenügende Ausweitungsfähigkeit, wie Kornfeld[1]) sie genannt hat, ist die Ursache des verminderten Blutabflusses aus dem linken Vorhofe, der Drucksteigerung in ihm und im Lungenkreislauf, der Hypertrophie des linken Vorhofs und des rechten Ventrikels in unseren Fällen. Auch die Verminderung des arteriellen Druckes war bei ihnen deutlich. Sie zeigen also bei dauernder Insufficienz der Aortenklappen ein Verhalten, welches genau den v. Basch'schen Modellversuchen und einem Theil der Kornfeld'schen Thierversuche bei frischer Insufficienz entspricht.

Ein Vergleich wird die Verhältnisse, auf die es hier ankommt, noch deutlicher machen. Denken wir uns einen dünnwandigen und einen dickwandigen Kautschukbeutel. Ihre Wandungen seien gespannt, ihr Lumen gleich Null. Treibt man nun ein kleines Quantum Wasser in sie hinein und überlässt sie dann wieder der Wirkung ihrer eigenen Elasticität, so werden sie das Wasser vollständig austreiben. Vergrössert man das Wasserquantum, so wird bei dem dünnwandigen Kautschukbeutel nach Ueberschreitung einer bestimmten Grenze eine Ueberdehnung eintreten. Er kann sich nicht mehr so vollständig wie vorher zusammenziehen. Macht man denselben Versuch bei dem dickwandigen Kautschukbeutel, so wird man an einen Punkt hemmen, wo es mit dem verfügbaren Drucke nicht gelingt, grössere Wassermengen in ihn hineinzutreiben. Das Wasserquantum aber, dass er aufnimmt, treibt es auch vollständig aus. In beiden Fällen ist die ausgetriebene Wassermenge kleiner, als bei einem Kautschukbeutel, der sich stärker erweitern und doch vollständig zusammenziehen könnte. Die diastolische Erweiterung des Herzens entspricht nun allerdings unter normalen Verhältnissen keineswegs der Ausdehnung eines Kautschukbeutels durch hineingetriebenes Wasser. Besitzt doch das Herz die wunderbare Eigenschaft, seine diastolische Erweiterung der jedesmaligen Füllung anzupassen, so dass eine Zunahme der Wandspannung nicht eintritt. Aber auch diese diastolische Anpassungsfähigkeit hat ihre Grenzen. Namentlich bei den abnormen Verhältnissen, welche die Aorteninsufficienz für die Diastole des linken Ventrikels schafft, scheint das nach unseren Beobachtungen relativ bald der Fall zu sein. Der linke Ventrikel verhält sich bei unseren hochgradigen Aorteninsufficienzen, wie der starkwandige Kautschukbeutel in dem obigen Vergleich.

1) Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 454.

Vielleicht steht auch der plötzliche Tod von 2 Kaninchen mit Aorteninsufficienz, für den die Section am Herzen und an den anderen Organen keinen greifbaren Grund ergab, in Zusammenhang mit diesen Verhältnissen. Das eine von ihnen zeigte unter unseren Fällen die stärkste Hypertrophie der Vorhöfe und des rechten Ventrikels. Die Drucksteigerung im linken Vorhofe und im Lungenkreislauf muss bei ihm besonders hochgradig gewesen sein. Die Vermuthung liegt nahe, dass durch irgend einen Umstand, z. B. infolge einer Zunahme der Drucksteigerung, linker Vorhof oder rechter Ventrikel versagten und dass ihr Stillstand den Tod herbeiführte. Leider ist das Herz des anderen plötzlich gestorbenen Thieres nicht in seinen einzelnen Theilen gewogen worden. Da aber auch bei ihm eine sehr beträchtliche Hypertrophie bestand, werden hier analoge Verhältnisse vorgelegen haben. Auch der wohl als Folge venöser Stauung aufzufassende, freilich nur geringe Ascites bei beiden Thieren sprach dafür, dass das rechte Herz seiner Aufgabe schon eine Zeit lang nicht mehr ganz gewachsen war. Vielleicht hat die nachher zu besprechende Veränderung der Arterien einen gewissen Antheil an dem plötzlichen Versagen des Kreislaufes. Als seine alleinige oder auch nur hauptsächliche Ursache können wir sie aber auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse nicht ansehen.

So geben unsere Zahlen Aufschluss über die Bedeutung der Grösse des Klappendefectes. Eine unbedeutende oder mässige Insufficienz der Aortenklappen wird durch die Mehrarbeit des linken Ventrikels compensirt. Der linke Ventrikel ist im Stande, bei der Diastole sich genügend zu erweitern, um die regurgitirende und die vom Vorhofe her einströmende Blutmenge aufzunehmen. Er treibt mit jeder Systole — um die Traube'sche Definition [1]) der Compensation bei Aorteninsufficienz zu wiederholen — so viel Blut in die Aorta, als die Summe des normalen und des regurgitirenden Volumens beträgt. Der arterielle Druck zeigt grosse pulsatorische Schwankungen, seine mittlere Höhe und die Blutversorgung der Capillaren erleiden aber keine wesentliche Veränderung. Der Druck im linken Vorhofe und im Lungenkreislauf bleiben normal.

Anders liegen die Verhältnisse bei sehr hochgradigen Aorteninsufficienzen. Hier fliesst eine übermässig grosse Blutmenge durch das Aortenostium zurück. Der linke Ventrikel kann sich nicht genügend erweitern, um auch die normale Menge vom Vorhofe her aufzunehmen. Es wird also trotz vollständiger Contraction nicht die

1) Ges. Beitr. zur Pathol. u. Physiolog. 1878 Bd. III. S. 234.

Summe des normalen und des regurgitirenden Volumens in die Aorta getrieben. Es strömt zu wenig Blut in die Körperarterien, um den Mitteldruck auf normaler Höhe zu halten. Der arterielle Druck sinkt. Der Druck im linken Vorhofe und in den Lungengefässen steigt, linker Vorhof und rechter Ventrikel hypertrophiren. Der Klappenfehler ist nicht vollständig compensirt.

Die Abweichung von den normalen Kreislaufverhältnissen war in unseren überlebenden Fällen wohl nur unbedeutend. Die Hypertrophie des linken Vorhofes und des rechten Ventrikels blieb in bescheidenen Grenzen. Sie konnte sich mit der so bedeutenden Vermehrung der Musculatur des linken Ventrikels nicht entfernt messen. Im gewöhnlichen Gange des Lebens traten dementsprechend auch keine besonders auffälligen Erscheinungen hervor. Das eine der Thiere warf sogar zweimal Junge, ohne dadurch in seinem Wohlbefinden gestört zu werden. Sobald allerdings sehr grosse Anforderungen an das Herz gestellt wurden, zeigten diese Fälle, wie wir nachher sehen werden, eine merklich geringere Leistungsfähigkeit — wir sagen absichtlich nicht Kraft — als die vollständig compensirten Aorteninsufficienzen. Wir haben ferner schon hervorgehoben, dass bei den plötzlich gestorbenen Thieren der Tod auf ein Versagen des übermässig in Anspruch genommenen Herzmuskels zurückgeführt werden musste.

Auch die Arterien zeigten in den Fällen mit bedeutender Aorteninsufficienz höchst auffällige Veränderungen, die schon Rosenbach[1]) herzorgehoben hat. Die der Betrachtung mit blossem Auge zugänglichen Arterien erschienen abnorm weit. Besonders fiel die Erweiterung an der Aorta auf. Hier beobachteten wir auch mehrfach bedeutende Schlängelung des Gefässes, die zeigte, dass auch der Längsdurchmesser vergrössert war. Die Aorta thorac. verlief bisweilen in vollständig ausgebildeten, S-förmigen Krümmungen an der Vorderfläche der Wirbelsäule herunter. An den kleineren Arterien sind uns so auffallende Krümmungen nicht vorgekommen. Sie traten im Leben bei der normalen Füllung und Spannung des Gefässes sehr deutlich hervor, während sie sich nach dem Tode mehr oder weniger ausglichen. Anatomisch liess sich an der Gefässwand auch mikroskopisch nichts Abnormes nachweisen. Es handelte sich also nur um eine Verminderung der Wandelasticität, die als Folge der fortwährenden ungewöhnlichen Inanspruchnahme der Elasticität durch die grossen Wellen des Pulsus celer leicht verständlich erscheint. Auch beim

1) Dieses Arch. Bd. IX. S. 29.

Menschen dürften den so häufigen Erweiterungen und Schlängelungen der Körperarterien infolge einer Aorteninsufficienz im jugendlichen Alter zunächst derartige functionelle Störungen zu Grunde liegen. Die anatomisch nachweisbare Arteriosklerose ist offenbar erst die Folge, nicht die Ursache der Arterienerweiterung. So sprechen unsere Beobachtungen auch für die Arteriosklerose bei jugendlicher Aorteninsufficienz zu Gunsten der Thoma'schen Theorie.

II. Ueber die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels und die Bedeutung der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des Herzens.

Wie verhalten sich nun die hypertrophischen Herzen bei Aorteninsufficienz gegen gesteigerte Ansprüche an die Herzkraft?

Um vergleichbare Werthe zu erhalten, kam es darauf an, die Leistungen bei den verschiedenen Thieren in möglichst gleicher Weise zu steigern. Verschiedene experimentelle Eingriffe standen zur Verfügung.

Durch Bauchmassage kann man die Füllung des Herzens erhöhen und prüfen, ob das Herz die vermehrte Füllung auszutreiben und den arteriellen Druck in normaler Weise zu steigern vermag.

Man kann durch eine 30 Secunden anhaltende Erstickung oder durch eine faradische Reizung der Nasenschleimhaut die Gefässcentren erregen, die Vasomotoren zur Contraction bringen und so die Arbeit des Herzens erhöhen. Die darauf folgende Drucksteigerung zeigt dann — normales Verhalten der Vasomotoren vorausgesetzt —, ob das Herz vermehrte Arbeit zu leisten im Stande ist.

Diese 3 Manipulationen sind vortreffliche Mittel zur Entscheidung der Frage, ob und in wie weit das Herz vermehrte Arbeit leisten kann. Aber nach der Art ihrer Entstehung vermögen sie den arteriellen Druck nur für kurze Zeit zu steigern. Man musste aber bei der uns interessirenden Frage auch zu entscheiden suchen, wie sich das Herz gegen Ansprüche verhielt, die längere Zeit hindurch gesteigert waren. Vielleicht ergaben sich gerade hinsichtlich der Ausdauer Unterschiede zwischen dem normalen und dem hypertrophischen Herzen.

Wir haben deshalb bei unseren Fällen hauptsächlich einen anderen Weg zur Prüfung der Herzkraft gewählt. Wir comprimirten die Aorta thoracica oberhalb des Zwerchfelles. Nach den Versuchen von Ludwig und Thiry[1]) entsteht durch

1) Sitz.-Ber. d. kais. Akad. d. Wissensch., math.-naturw. Cl. Bd. XLIX. 2. S. 442 ff. 1864.

diesen Eingriff eine bedeutende arterielle Drucksteigerung. Sie beruht auf der enormen Steigerung des Widerstandes im arteriellen Stromgebiet des Körpers und zum kleineren Theil auf der theilweisen Entleerung der hinter der Schnürung liegenden Gefässgebiete, welche sich mit ihrem Inhalt in Gleichgewicht setzen.[1]) Namentlich die Splanchnicusgefässe treiben eine gewisse Menge Blutes nach dem Herzen. So erfolgt nach Verschluss der Aorta oberhalb des Zwerchfelles eine mächtige Drucksteigerung.

Der Verschluss der Aorta kann ohne Schwierigkeit beliebig lange aufrecht erhalten werden. Er hat ferner den Vorzug, dass er bei den verschiedenen Thieren als hinreichend gleicher Eingriff zu betrachten ist. Lange, meist 1 Stunde anhaltender Verschluss der Aorta thorac. oberhalb des Zwerchfelles war unsere Hauptprobe für die Kraft des linken Ventrikels. Daneben haben wir uns noch in einer Anzahl von Fällen kurz dauernder Abklemmung oder theilweiser Stenosirung der Aorta und auch der anderen oben erwähnten Manipulationen, der Bauchmassage, der Erstickung, der sensiblen Reizung bedient.

Die Höhe der dabei eintretenden Drucksteigerungen ist zwar kein absolutes Maass für die Arbeit des linken Ventrikels. Zu ihrer genauen Berechnung müsste man auch die Menge des in der Zeiteinheit ausgetriebenen Blutes oder die Grösse der inneren Fläche der linken Kammer kennen. Sicher hat auch der von Grossmann[2]) als Ergebniss verschiedener Arbeiten des v. Basch'schen Laboratoriums ausgesprochene Satz, dass der Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des Herzens nicht in der Steigerung des Arteriendruckes, sondern in den Druckverhältnissen im linken Vorhofe liege, volle Berechtigung, wenn es auf den Vergleich verschiedener Eingriffe oder auf die Beantwortung der Frage ankommt, wie die Blutvertheilung in den Herzhöhlen, wie der gesammte Kreislauf durch eine Manipulation am Herzen oder an den Gefässen beeinflusst wird. Wird aber, wie in unseren Versuchen, stets derselbe Eingriff vorgenommen, sind ferner die Verhältnisse ausserhalb des Herzens gleich, so ist die Höhe des arteriellen Druckes bei seiner Bedeutung als eines Factors der Herzarbeit ein vortreffliches Maass für die Fähigkeit

1) s. v. Basch, Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss., math.-phys. Cl. 1875 S. 383, S. Mayer, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch., math.-naturw. Cl. 1875 S. 383, Tigerstedt, Lehrb. d. Physiol. d. Kreislaufes 1893 S. 336.

2) Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 159.



des Herzens, äussere Arbeit zu leisten, für seine Reservekraft. Auch Kauders[1]), der bei Aortencompression Aorten- und Vorhofsdruck maass, stellte fest, dass die Schwankungen im Nutzeffect der Arbeit des linken Ventrikels sich zumeist in dem Wechsel des arteriellen Druckes aussprachen.

Schien uns aus diesen Gründen eine Messung des Druckes im linken Vorhofe für unsere Zwecke überflüssig, so haben wir völlig von ihr abgesehen, weil doch möglicher Weise die zur Einführung der Vorhofscanüle wenigstens zeitweise nothwendige Freilegung des Herzens und das Manipuliren an dem Herzohr oder nach dem v. Basch'schen Verfahren an einer Lungenvene nahe dem Herzen seine Leistungsfähigkeit beeinträchtigen konnte. Das hypertrophische Herz reagirt vielleicht auf derartige Eingriffe anders als das normale, für welches wohl die kleine Operation ohne besondere Bedeutung ist. Mit der Einführung der Vorhofscanüle wäre ein neuer Factor mit unbekannten Folgen in das Experiment gebracht worden. So haben wir uns mit der Messung des arteriellen Druckes begnügt.

Im Einzelnen verfuhren wir in folgender Weise:

Nach intravenöser Injection von Morphium und dann von Curarin, bis die willkürliche Beweglichkeit eben erloschen war, wurden die Kaninchen künstlich respirirt. Dann wurden nach Spaltung der Haut in der linken mittleren Axillarlinie, Abtrennung des Ansatzes des Musc. serr. ant. maj. 5—6 Rippen sammt den anliegenden Weichtheilen mit starken Fäden doppelt abgebunden und zwischen den Ligaturen durchschnitten. So wurde ein Blutverlust völlig oder fast ganz vermieden. Die linke Lunge wurde etwas nach vorn gedrängt, so dass die Aorta sichtbar wurde. Mit einem stark gekrümmten Fadenführer wurde dann eine dünne Schnur um die Aorta oberhalb des Zwerchfelles gelegt. Ihre Enden hingen durch den Spalt zwischen den Rippen nach aussen. Die Rippen legten sich nach Entfernung des Fadenführers wieder aneinander. Die Wunde wurde sodann durch Anlegen der linken Vorderpfote noch sicherer geschlossen. Das Herz kam auf diese Weise bei der Anschlingung der Aorta nicht zu Gesicht und wurde in keiner Weise gezerrt. Der Thoraxspalt klaffte nicht. Eine stärkere Abkühlung des Herzens wurde vermieden.

Sollte die Aorta abgeklemmt werden, wurde die Ligaturschnur mit einem Schlingenschnürer, der durch den Spalt zwischen den Rippen eingeführt wurde, so fest angezogen, dass die Aorta völlig verschlossen wurde. Wir überzeugten uns stets durch Zufühlen, ob der Verschluss auch vollständig war. Während der Dauer des Versuches blieb dann der Schlingenschnürer liegen. Er war so dünn, dass die Thoraxspalte nicht klaffte. Auch eine irgendwie nennenswerthe Raumbeschränkung für die linke Lunge wurde durch ihn nicht herbeigeführt.

1) Ztschr. f. klin. Med. Bd. XXI. S. 71 f. u. Tabellen S. 69 f.



Herrn Geheimrath Birch-Hirschfeld, der uns in liebenswürdigster Weise die Benutzung der künstlichen Respiration im pathologischen Institut gestattete, möchten wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Zunächst galt es, die Frage zu beantworten, ob die Resultate der Druckmessungen bei unseren Aorteninsufficienzthieren mit denjenigen bei gesunden Thieren ohne Weiteres gleichzustellen wären. Die nach der Durchstossung der Aortenklappen nothwendige Unterbindung der rechten Carotis konnte ja möglicher Weise das Versuchsergebniss beeinflussen. Man misst freilich bei endständiger Einsetzung der Manometercanüle in die linke Carotis den Aortendruck, und in dieser Beziehung war also die Unterbindung der rechten Carotis und die in ihrem Gefolge eintretende Erweiterung der linken Carotis gleichgültig. Aber konnte nicht eine etwaige Verminderung der Blutzufuhr zum Centralnervensystem durch Unterbindung der noch offenen Carotis den Ausfall der Versuche ändern? Wir haben deshalb bei einer Anzahl von gesunden Kaninchen die rechte Carotis während des Versuches abgeklemmt, einigen anderen die rechte Carotis unterbunden und sie ebenso lange wie unsere Aorteninsufficienzthiere leben lassen. Die Versuche verliefen bei ihnen genau so wie bei unseren anderen Thieren (s. Versuche 4—7, 16, 17, 23, 24 in Tabelle IV). Die Unterbindung der rechten Carotis war also als Quelle etwaiger Irrthümer auszuschalten.

Um ein Urtheil über das Verhalten des normalen Herzens bei unserer Versuchsanordnung zu bekommen, haben wir 17 Blutdruckversuche an gesunden Kaninchen oder an Thieren ausgeführt, denen die rechte Carotis abgeklemmt oder früher unterbunden war. Sie verliefen in folgender Weise (s. Tabelle IV am Schlusse der Arbeit). Nach Zuschnürung der Aorta thorac. stieg der Druck rasch bis zu beträchtlicher Höhe, um entweder sofort sein Maximum zu erreichen oder langsam in mehreren bis zu 5 Minuten auf dasselbe zu steigen. Das Druckmaximum betrug mehrfach 184 mm Hg, im Durchschnitt 171,1 mm Hg. Die Differenz zwischen den Drücken vor und nach der Abklemmung war je nach der Höhe des Anfangsdruckes recht wechselnd. Im Maximum betrug sie 126 mm Hg, im Durchschnitt 82,6 mm Hg. Die Herzfrequenz wurde gewöhnlich verlangsamt, sehr häufig irregulär. Nach kurzer Zeit, nach 5, längstens 10 Minuten begann der Druck zu sinken, um zunächst ziemlich rasch, dann langsamer abzufallen. Nach durchschnittlich 35—45 Minuten hatte er das Ausgangsniveau wieder erreicht und sank meist, wenn die Abklemmung noch länger fortgesetzt wurde, etwas unter dasselbe. Der Abfall

war auch, abgesehen von seiner wechselnden Schnelligkeit kein gleichmässiger. Recht häufig sahen wir, ebenso wie Kauders (loc. cit.), den Druck hin und her schwanken, von einem tieferen Niveau sich wieder zu grösserer Höhe erheben, um dann wieder abzusinken. Curve I (s. am Schlusse der Arbeit) giebt die Durchschnittszahlen in einer Curve zusammengestellt. Hier, wie in den folgenden Curven sind die Druckhöhen als Ordinaten, die Zeit als Abscisse eingetragen.

Ueber die Entstehung der Drucksteigerung haben wir oben gesprochen. Der Druckabfall kommt wohl durch das Zusammenwirken von zwei Momenten zu Stande. Wird die Aorta thorac. lange Zeit zugeschnürt erhalten, so hört zunächst der Blutzufluss zum Herzen aus den jenseits der Ligatur befindlichen Gefässen auf. Dieselben haben sich mit ihrem Inhalt in Gleichgewicht gesetzt, die überschüssige Blutmenge nach dem Herzen entleert. Das in ihnen zurückbleibende Blut ist für die Dauer der Aortencompression dem Kreislaufe verloren. Daher wohl in der Hauptsache der anfängliche rasche Druckabfall. Dann aber ist das Herz, wie wir aus verschiedenen Arbeiten [1]) wissen, nicht im Stande, während längerer Zeit seinen Inhalt gegen einen derartigen maximalen Widerstand vollständig auszutreiben. Der linke Ventrikel wird mehr oder minder insufficient. Das Blut staut sich im linken Vorhofe und im kleinen Kreislaufe, und ganz gewöhnlich sahen wir bei unseren Thieren Lungenödem sich entwickeln, das hier wohl sicher als Zeichen einer Stauung aufzufassen ist.

Dass diese Insufficienz zum völligen Versagen des Herzens führen kann, lehrten uns zwei Fälle, die 10—15 Minuten nach Beginn der Aortenabklemmung mit einem irreparablen Herzstillstand endeten. Die Herzen zeigten anatomisch nichts Auffälliges. Das Herzgewicht war bei dem einen Thiere für sein Körpergewicht beträchtlich, der linke Ventrikel aber schwach, bei dem anderen war das Herz im Ganzen nicht musculös, der linke Ventrikel aber kräftig. Vielleicht hat die geringe Muskelmasse und die daraus resultirende geringe Widerstandsfähigkeit der linken Kammer oder der anderen Herzabschnitte zu dem ungünstigen Ausgange beigetragen. Wie weit sie aber dabei betheiligt war, erscheint fraglich, da wir bei den übrigen Thieren keine constante Beziehung zwischen Leistungsfähigkeit und Herzgewicht feststellen konnten.

Die übrigen 15 Thiere hielten dagegen die starke Inanspruchnahme ihrer Herzkraft vortrefflich aus. Wurde die Aortenklemmung

1) Literaturangaben s. bei Tigerstedt l. c. S. 339 ff., ferner Kauders l. c., Grossmann l. c. S. 163.



nach einstündiger Dauer gelöst, strömte das Blut wieder in die Aorta abdominalis und die Bauchgefässe ein, wovon wir uns wegen der häufig das Wiedereinströmen verhindernden leichten Intimaverklebungen meist durch Betastung der Aorta unterhalb der Ligatur überzeugten, so sank der Druck fast senkrecht auf sehr niedrige Werthe (1—10—30 mm Hg) ab. Der niedrige Druck war in der Hauptsache nicht die Folge einer Ermüdung des Herzens, sondern beruhte auf einer Schwäche der Musculatur der Bauchgefässe, die so lange ohne ausreichende Blutzufuhr gewesen waren. Er liess sich durch Bauchmassage oder erneute Compression der Aorta thorac. wieder steigern[1]) (s. Versuche 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23). Das wäre unmöglich gewesen, wenn das Herz die Schuld an dem Absinken des Druckes getragen hätte. Auch darin zeigte sich die Schwäche der Gefässmusculatur, dass nach erneuter Abklemmung der Aorta der Druck durch Bauchmassage ziemlich beträchtlich gesteigert werden konnte (s. Versuche 18, 19, 21). Das gelingt bei gut functionirenden Gefässen nicht in dem Maasse, weil die Bauchgefässe dann schon durch ihre eigene Zusammenziehung einen Theil ihres Inhaltes, wie wir oben sahen, austreiben. Durch die Combination von Aortencompression und Bauchmassage liess sich in einem Falle (Versuch Nr. 19) der Druck wieder annähernd auf das ursprüngliche Anfangsniveau, in einem anderen (Versuch Nr. 18) sogar über dasselbe hinaussteigern. Das Herz vermochte hier noch einen Druckanstieg von 76 und 106 mm Hg zu bewirken, obgleich es vor der eine Stunde hindurch fortgesetzten Aortencompression noch durch Bauchmassage, Erstickung, sensible Reizung, allmähliche Verengung der Aorta in Anspruch genommen worden war. In der Mehrzahl der Fälle aber zeigte das Herz deutliche Zeichen von Ermüdung. Es kamen wohl Drucksteigerungen zu Stande, die bewiesen, dass nicht eine Schwäche des Herzens, sondern eine Schwäche der Gefässe die starke Drucksenkung nach Lösung der Aortencompression verursachte. Aber die Erhebungen blieben weit hinter den obengenannten Werthen zurück.

Wurde die Klemmung der Aorta nach kürzerer Zeit gelöst, so sank der Druck meist weniger ab (s. Versuche 1, 3, 6, 7). Ueber den Grad der Ermüdung des Herzens in diesen Fällen gestatten die zwei angestellten Versuche (Nr. 1 und 6) kein Urtheil.

Die Resultate änderten sich nicht, wenn der Zuschnürung der Aorta die anderen vorher erwähnten Manipulationen, Bauchmassage, 30″ lange Erstickung, sensible Reizung, Stenosirung der Aorta

1) Vergl. hierzu Romberg, Berl. klin. Wochenschr. 1895 Nr. 51, 52, Pässler u. Romberg, Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1896 S. 256.

vorausgeschickt wurden. Durchschnittlich steigerte die Bauchmassage den Druck auf 144,5 mm Hg (um 41,5 mm), die Erstickung auf 153 (um 51 mm), die sensible Reizung auf 150 (um 36 mm), die Stenosirung der Aorta je nach ihrem Grade bis zu der Höhe der vollständigen Compression. Zeichen von Ermüdung zeigten die normalen Herzen nach diesen kurz dauernden Eingriffen nicht. Die Drucksteigerung nach Zuschnürung der Aorta war sogar in dieser Versuchsreihe (s. Versuche Nr. 15, 16, 18, 19, 23, 24) etwas höher als bei der sofortigen Zuschnürung. Der Druckabfall ging etwas langsamer von statten. Curve II (s. am Schlusse der Arbeit) zeigt die Durchschnittszahlen dieser Reihe zusammengestellt.

Aus den Versuchen tritt uns die grosse Leistungsfähigkeit des normalen Kaninchenherzens auf das Deutlichste entgegen. Es vermag den arteriellen Druck auf eine beträchtliche Höhe zu heben. Es wird durch die starke Inanspruchnahme seiner Kraft mehr oder weniger insufficient. Aber selbst nach so stark und anhaltend gesteigerten Leistungen ist es schon nach kürzester Zeit im Stande, von Neuem vermehrte Arbeit zu leisten, wenn auch meist nicht mehr so vollständig, wie das frische, nicht ermüdete Herz. Und noch eine Thatsache zeigen unsere in Tabelle IV zusammengestellten Versuche, die grosse Verschiedenheit der individuellen Herzkraft. Sie äussert sich nicht nur in der wechselnden Höhe des Druckes, den das Herz durch seine Mehrarbeit herbeiführt, in dem verschieden raschen Abfall, sondern auch in dem Grade von Ermüdung nach einer derartigen übermässigen Arbeit. Anatomisch greifbare Ursachen für diese Verschiedenheit konnten wir nicht immer entdecken. Die Entwicklung der Musculatur des Herzens im Ganzen oder des linken Ventrikels konnte wohl in einer Anzahl von Fällen, z. B. in den oben besprochenen Todesfällen während der Compression der Aorta, die mehr oder weniger gute Kraft des Herzens erklären (s. die kurzen Angaben über die Masse des Herzmuskels in der letzten Reihe von Tab. IV). Aber offenbar ist die Kraft des Herzens nicht allein von der Masse der Musculatur abhängig. Wir kommen bei Beschreibung des Verhaltens der Aorteninsufficienzthiere eingehender auf diesen Punkt zurück und werden dort, wo wir die Thiere länger beobachten konnten, den Einfluss auch anderer Factoren erkennen. Aber trotz der relativ bedeutenden individuellen Verschiedenheiten stimmen die Resultate bei normalen Kaninchen so weit überein, dass sie sich von dem jetzt zu besprechenden Verhalten der Aorteninsufficienzthiere merklich unterscheiden.

Bei den Thieren mit alter, im Durchschnitt ca. 4 Monate bestehender Aorteninsufficienz fiel zunächst an der Druckcurve der deutliche Pulsus celer auf. Wir sahen schon bei unseren anatomischen Besprechungen, dass die Herzen je nach der Grösse der Insufficienz sich verschieden verhielten. Bei bedeutendem Defecte konnten wir den Klappenfehler nicht als vollständig compensirt betrachten. Wir fanden neben der Hypertrophie des linken Ventrikels eine Hypertrophie des linken Vorhofes und des rechten Ventrikels als sicheres Zeichen einer Mehrarbeit dieser Herzabschnitte, die durch unzureichende diastolische Erweiterung des linken Ventrikels verursacht war. Bei den leichteren Fällen war nur der linke Ventrikel hypertrophisch. Der Klappenfehler war compensirt. Auch hinsichtlich ihres physiologischen Verhaltens unterschieden sich die mässigen und die hochgradigen Insufficienzen.

Schon der arterielle Mitteldruck zeigte verschiedene Höhe. Bei den nach dem Resultate der Herzwägungen als compensirt zu betrachtenden Aorteninsufficienzen betrug er im Durchschnitt 99,1 mm Hg, im Maximum 118 mm, bei den nicht vollständig compensirten 83,3 mm, im Maximum 94 mm. Freilich schwankt ja auch bei gleichmässig curarisirten Thieren der arterielle Mitteldruck recht bedeutend, und wir sind weit davon entfernt, allein aus den genannten Zahlen eine wesentliche Differenz zwischen den beiden Reihen herzuleiten. Sie scheinen uns aber auch nicht rein zufälliger Natur zu sein, da wir ja auf Grund unserer theoretischen Ueberlegungen bei den Thieren mit nicht völlig compensirter Insufficienz einen niedrigeren arteriellen Druck erwarten müssen.

Sehr auffallend waren die Unterschiede in der Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels (s. hierzu Tab. V). Der Druck stieg durchschnittlich nach vollständiger Compression der Aorta thorac. bei den compensirten Aorteninsufficiencen auf 144,4 mm Hg (um 45,3 mm), bei den nicht vollständig compensirten nur auf 111,3 mm (um 36 mm). So zeigten sich die Herzen, die schon infolge der Hochgradigkeit des Klappenfehlers nicht wie normale arbeiteten, bei gesteigerten Ansprüchen weniger leistungsfähig als diejenigen mit compensirter Aorteninsufficienz. Man könnte einwenden, dass wohl die absolute Höhe des Maximaldruckes verschieden sei, dass aber die Drucksteigerungen in beiden Reihen annähernd gleich beträchtlich seien. Der Druck stieg bei den compensirten Insufficienzen um durchschnittlich 45,3 mm Hg, bei den nicht völlig compensirten um 36 mm. Aber dieselbe Drucksteigerung erfordert von einem

tieferen Anfangsniveau aus weniger Herzarbeit als von einem höheren aus (s. hierzu Tigerstedt[1]). Der Einwand ist also nicht berechtigt. Hinsichtlich der Ausdauer des Herzmuskels bei gesteigerter Arbeit verhielten sich dagegen mässige und hochgradige Insufficienzen nicht merklich verschieden.

Die Betrachtung der Versuchsergebnisse giebt uns nicht uninteressante Aufschlüsse über einige, die Herzkraft beeinflussende Factoren. Bei unseren Versuchen starben 2 Thiere infolge der übermässigen Inanspruchnahme der Herzkraft, das eine (Versuch Nr. 35) nach einer Aortencompression von etwas über 20 Minuten, das andere (Versuch Nr. 32) nach Lösung der eine Stunde lang fortgesetzten Compression. Ein drittes (Versuch Nr. 34) starb bald nach Beginn des Versuches infolge eines anderen Eingriffes. Es ist deshalb hier nicht zu besprechen.

Das erste dieser Kaninchen (Nr. 35) hatte nach dem Grade der Hypertrophie des linken Ventrikels eine mässige Aorteninsufficienz. Sein Körpergewicht hatte während der 126 Tage des Bestehens des Klappenfehlers von 1750 g auf 2050 g zugenommen, sein Herz aber zeigte, abgesehen von dem hypertrophischen linken Ventrikel und dem normal entwickelten Septum, eine ausserordentlich schwache Musculatur. Dem Gewichte nach waren rechter Ventrikel und Vorhöfe für das Gewicht des Körpers auffallend wenig musculös. Interessant ist, dass dieses Thier das einzige war, das einige Tage nach der Operation etwas erhöhte Temperatur gehabt hatte. Es lag nahe, hier zur Erklärung des ungünstigen Ausganges an ein Versagen der ungewöhnlich schwachen Herzabschnitte bei der ihnen durch die Aortencompression erwachsenden Mehrarbeit zu denken. Vielleicht wurde es durch die nur geringe Hypertrophie des linken Ventrikels, wie wir nachher sehen werden, noch begünstigt. Wir haben hier analoge Verhältnisse, wie bei dem einen Todesfalle unter den normalen Thieren.

Das andere, nach Lösung der Aortencompression gestorbene Thier (Nr. 32) hatte eine bedeutende, unter unseren überlebenden Thieren wohl die stärkste Aorteninsufficienz. Vorhöfe und rechter Ventrikel zeigten stark vermehrte Musculatur. Auch der recht niedrige arterielle Mitteldruck (64 mm Hg) vor Beginn des Versuches sprach für die Hochgradigkeit des Klappenfehlers. Da wir zwei andere Thiere mit ähnlichen Veränderungen spontan sterben sahen (s. S. 336), ist es nicht wunderbar, dass das an sich schon übermässig in Anspruch genommene Herz den neuen Anforderungen, wie die Zahlen des Versuches lehren, nur theilweise entsprach und nach Lösung der Compression sich nicht wieder erholte, sondern abstarb. Vielleicht haben aber noch andere Momente bei dem ungünstigen Ausgange mitgewirkt. Es war das einzige Thier, welches stark abgemagert war. Die Entwicklung und das Bestehen der Hypertrophie waren dadurch nicht beeinträchtigt worden. Es ist aber wohl möglich, dass entsprechend dem Rückgange des Ernährungszustandes auch das Herz weniger kräftig war als bei einem gut

1) l. c. S. 338.

ernährten Thiere. Endlich könnte man auch an die bedeutenden Gefässveränderungen infolge der Aorteninsufficienz als an eine Ursache des Versagens des Kreislaufes denken. Da wir aber dasselbe bei Thieren ohne derartige Gefässveränderungen gesehen haben, da ein Aorteninsufficienzkaninchen mit ebensolchen Gefässveränderungen, aber kräftigerem Herzen nach Lösung der Compression nicht zu Grunde ging, ist das Verhalten des Herzens offenbar der maassgebende Factor.

Weist uns also der erste Fall auf die Wichtigkeit kräftig entwickelter Musculatur des Herzens selbst, der zweite auf die Bedeutung des Zustandes des Gesammtorganismus für die Herzkraft hin, so zeigt uns Fall 33, wie wichtig auch die Uebung der Herzkraft bei Klappenfehlern ist. Er betrifft das Kaninchen, welches zweimal Junge geworfen hatte. Schwangerschaft und Geburt stellen wohl auch bei Kaninchen erhöhte Ansprüche an das Herz. Auch hier bestand eine hochgradige Insufficienz, die der linke Ventrikel nicht völlig compensiren konnte. Auch hier waren Vorhöfe und rechter Ventrikel hypertrophisch. Aber dieses Herz steigerte den Druck nach Aortencompression bedeutend höher als die Herzen mit annähernd gleichem Klappendefect. Es ertrug die Compression der Aorta eine Stunde lang, obgleich vorher noch Bauchmassage, Erstickung, sensible Reizung und allmähliche Aortenstenosirung vorgenommen waren. Nach Lösung der Aortenschnürung war es sehr bald wieder im Stande, den Druck fast bis zum Anfangsniveau (von 4 auf 80 mm Hg) zu heben. Es scheint uns kein Zufall, dass dieses Herz, welches an stärkere Arbeit gewöhnt war, so viel leistete.

Wenden wir uns nun zu der uns hauptsächlich interessirenden Frage, dem Vergleich der Reservekraft des normalen und des hypertrophischen Herzens, so fällt schon bei Betrachtung der Zahlen in den Tabellen IV und V auf, wie die Leistungen der Aorteninsufficienzherzen in manchen Beziehungen hinter den normalen zurückbleiben, in anderen dagegen einen Unterschied nicht erkennen lassen. Noch deutlicher wird das, wenn wir die auf Curve III und IV wiedergegebenen Curven mit der den Druckablauf bei normalen Thieren wiedergebenden Curven I und II (s. am Schlusse der Arbeit) vergleichen.

Curve III giebt die Durchschnittszahlen der geringfügigen und mittelstarken Aorteninsufficienzen, bei denen nur die Compression der Aorta thorac. ausgeführt wurde. Curve IV vereinigt die Durchschnittszahlen der schweren, nicht ganz compensirten Aortenfehler, bei denen der Aortencompression noch Bauchmassage, Erstickung, sensible Reizung vorausgeschickt wurden. Die bei ihnen gleichfalls vorgenommene allmähliche Stenosirung der Aorta ist wegen ihrer nicht gut vergleichbaren Resultate in die Durchschnittsberechnung nicht aufgenommen und auf der Curve nicht gezeichnet worden.

Die Höhe der Drucksteigerung nach Aortencompression war bei Aorteninsufficienz geringer. Während

sie bei den normalen Thieren im Durchschnitt 171 und 169, im Maximum 184 mm Hg betrug, stieg der Druck bei den compensirten Aorteninsufficiencen durchschnittlich auf 144,5, im Maximum auf 158 mm Hg, bei nicht völlig compensirten auf 111,3, im Maximum auf 132 mm Hg. Die Druckerhöhung dauerte kürzere Zeit als normaler Weise. Namentlich in der ersten Zeit war der Druckabfall im Vergleich zur Norm beträchtlich. In der späteren Zeit der Compression war dagegen der Druckverlauf bei leichteren und schwereren Aorteninsufficienzen und bei gesunden Thieren annähernd der gleiche. Die Druckcurven lagen bei den Kaninchen mit Klappenfehlern nur unbedeutend unter den normalen. Bei den gesunden Thieren kamen zwei Todesfälle nach kurz dauernder Compression unter 17 Versuchen, bei den Klappenfehlerthieren einer unter neun hier in Betracht kommenden Versuchen, dann noch einer nach Lösung der Compression vor, was bei den normalen Thieren nicht beobachtet wurde.

War die Aorta wieder frei, so waren die Herzen mit Aorteninsufficienz ebenso wie die normalen meist sehr rasch wieder im Stande, vermehrte Arbeit zu leisten. Eine Ermüdung machte sich bei ihnen nicht stärker geltend.

Wurden Bauchmassage, Erstickung, sensible Reizung vorausgeschickt, so waren auch bei diesen kurz dauernden Eingriffen die Drucksteigerungen der Aorteninsufficienzthiere, wie Tabellen und Curven lehren, niedriger, während sie bei dem geringeren Anfangsdruck, der stärkeren Blutfüllung der Splanchnicusgefässe eher hätten beträchtlicher sein müssen. Eine Abnahme der Druckhöhen bei den späteren Eingriffen, ein Sinken des arteriellen Mitteldruckes traten nach Bauchmassage u. s. w. ebensowenig ein wie bei normalen Herzen. Also auch hier keine stärkere Ermüdung als bei gesunden Thieren.

Fassen wir alles zusammen, so steigt, wie unsere Versuche ergeben, der arterielle Druck bei Aorteninsufficienz nach bestimmten Eingriffen weniger hoch an und bleibt kürzere Zeit auf der Höhe als bei gesunden Herzen. Und zwar waren die Drucksteigerungen im Allgemeinen um so geringer, je bedeutender die Aorteninsufficienz war, je unvollständiger die Mehrarbeit des linken Ventrikels sie compensirte. Dagegen vermochten der normale und der hypertrophische linke Ventrikel — gleichgültig, ob die Aorteninsufficienz bedeutend oder geringfügig war — annähernd gleich gut in der Arbeit gegen den vermehrten Widerstand auszudauern; sie

zeigten gleich starke Ermüdung nach anhaltender und keine Ermüdung nach rasch vorübergehender Mehrarbeit.

Der Hauptunterschied liegt also in den verschieden hohen und verschieden lange anhaltenden Drucksteigerungen. War nun der niedrigere Druck bei Aorteninsufficienz die Folge einer geringeren Reservekraft des hypertrophischen linken Ventrikels im Martius'schen Sinne? Lag die Ursache für die niedrigeren Werthe überhaupt im Herzen selbst?

Wir beobachteten, wie oben erwähnt wurde, bei unseren stärkeren Aorteninsufficienzen auffällige Erweiterung und Schlängelung der Arterien, speciell der Aorta infolge einer Abnahme ihrer Elasticität. Durch die Abnahme der Gefässelasticität könnte nun nach Compression der Aorta der Uebertritt des Blutes aus den jenseits der Ligatur liegenden Gefässgebieten, namentlich den Splanchnicusgefässen in das Herz in vermindertem Maassstabe stattfinden, so dass die Ursache für die geringe Drucksteigerung nicht im Herzen, sondern in den Gefässen zu suchen wäre. Dafür schien zu sprechen, dass die Drucksteigerung bei den bedeutenden Aorteninsufficienzen mit ihren hochgradigen, ohne Weiteres sichtbaren Gefässveränderungen viel geringer als bei den mässigen Defecten war. Dafür schien sich ferner eine interessante Thatsache verwerthen zu lassen, die bei der Betrachtung der ersten Abschnitte der Curven II, IV und VI sofort auffällt.

Bei normalen Thieren (Curve II, Tabelle IV) und, wie wir vorausschicken wollen, auch bei frischen Aorteninsufficienzen (Curve VI, Tabelle VI a) sehen wir eine 30 Secunden anhaltende Erstickung den arteriellen Druck meist höher, jedenfalls annähernd ebenso hoch treiben, als sensible Reizung. Die Steigerung nach Erstickung ist dementsprechend auf den nach den Durchschnittszahlen gezeichneten Curven höher als nach sensibler Reizung. Bei den Kaninchen mit alter Aorteninsufficienz war dagegen die Steigerung nach Erstickung auffallend gering. Sie blieb meist merklich hinter der nach sensibler Reizung zurück und nur in einem Falle, bei dem auch die letztere auffallend wenig machte, fiel sie 2 mm Hg höher aus. Auf der Curve der alten Aorteninsufficienzen (Nr. IV) ist die Erhebung nach Erstickung viel niedriger als nach sensibler Reizung.

Besonders instructiv ist der Vergleich von Versuch 29 (frische Insufficienz) und Versuch 35 (alter Klappenfehler) (s. Tab. V und VI.) Bei beiden bestand gleicher Anfangsdruck (96 mm Hg). Die Bauchmassage steigerte bei beiden den Druck auf 116 mm, die sensible Reizung bei der frischen Insufficienz von 116 mm auf 136 mm, bei dem alten Klappenfehler von 90 mm auf 130 mm, also bei Bauchmassage und sensibler Reizung annähernd gleiche Maximaldrücke. Die

Erstickung erhöhte dagegen den Druck bei frischer Insufficienz von 100 mm auf 142 mm, bei alter von 90 mm auf 112 mm. Fig. a und b geben die genannten Zahlen in Curven vereinigt. Die geringe Drucksteigerung nach Erstickung bei alter Insufficienz in Fig. b ist sehr auffallend.

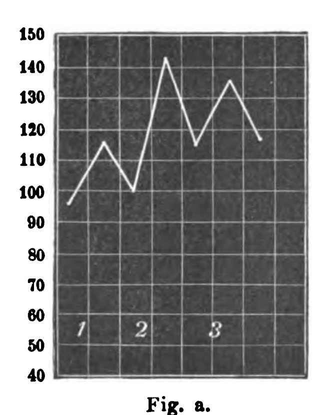


Fig. a.
Versuch 29.
Frische Insufficienz der Aortenklappen.

1. Bauchmassage.
2. Erstickung 30″.
3. sens. Reizung.

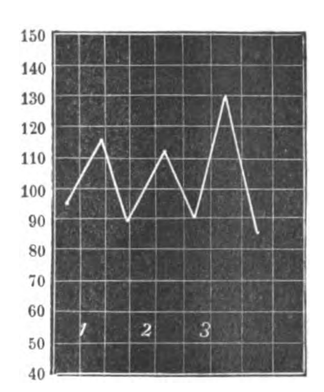


Fig. b.
Versuch 35.
Alte Insufficienz der Aortenklappen.

1. Bauchmassage.
2. Erstickung 30″.
3. sens. Reizung.

Als eine Erscheinung von Ermüdung des Herzens ist das nicht zu deuten. Denn gleich darauf treibt ja das Herz bei sensibler Reizung den Druck viel stärker in die Höhe. Und will man das nicht als einwandsfrei gelten lassen, weil ja bei sensibler Reizung excitirende Nerveneinflüsse auf das Herz wirken, die bei der Erstickung fehlen (vergl. Kauders)[1], so wird doch nach der sensiblen Reizung die Mehrarbeit bei allmählicher Stenosirung der Aorta und nach dieser bei dauernder Compression derselben ohne Zeichen von Ermüdung überwunden. Da ist es wohl von der Hand zu weisen, dass eine so kurz dauernde Mehrarbeit, wie die Bauchmassage sie fordert, das Herz stärker ermüdet, als die sensible Reizung mit ihrer meist höheren, als die allmähliche Stenosirung der Aorta mit ihrer mehrere Minuten lang anhaltenden Drucksteigerung. Die Ursache für die relativ geringe Erhöhung des Druckes nach Erstickung liegt also nichf im Herzen. Da auch nicht anzunehmen ist, dass die Kaninchen mit Aorteninsufficienz aus irgend einem Grunde unempfind-

1) l. c. S. 77.

licher, wenn wir so sagen dürfen, gegen asphyktische Reizung sind, ist der Grund der auffälligen Veränderung in den peripheren Gefässen zu suchen. Dieselben contrahirten sich weniger als bei normalen Thieren, eine Erscheinung, die bei ihrer Erweiterung und geringeren Elasticität infolge der Aorteninsufficienz leicht verständlich ist.

Dass die sensible Reizung stärkere Drucksteigerungen hervorrief, kann nicht befremden. Werden doch hier nicht nur die Vasomotoren erregt, sondern wird auch das Herz zu vermehrter Arbeit angetrieben Immerhin war in einem Falle (Nr. 34) auch die Steigerung nach sensibler Reizung äusserst niedrig. Hier bestanden bei einer sehr hochgradigen Aorteninsufficienz ganz enorme Gefässveränderungen. Sie gestatteten vielleicht nur eine sehr unvollständige Contraction der Vasomotoren, die durch vermehrte Arbeit des Herzens nicht auszugleichen war. Vielleicht war aber auch das Herz excitirenden Nerveneinflüssen nicht zugänglich. Das Letztere ist wohl wahrscheinlicher.[1])

So fanden wir experimentell eine Vermuthung bestätigt, die schon Rosenbach (l. c.) auf Grund der anatomischen Beobachtung ausgesprochen hat. Die Gefässe sind bei hochgradigen Aorteninsufficienzen nicht in normaler Weise contractionsfähig. Sie reagiren auf Erregungen abnorm schwach.

War nun die Verminderung der Gefässcontractilität bedeutend genug, um die geringeren Druckanstiege bei der Aorteninsufficienz zu erklären? Vor der Ueberschätzung des Einflusses der Gefässe warnte schon die Beobachtung, dass nicht nur die Eingriffe, bei denen die Gefässcontractilität in Betracht kommt, geringere Drucksteigerungen als normal im Gefolge hatten. Auch die Bauchmassage, die bei weiten und blutgefüllten Bauchgefässen gerade besonders hohe Erhebungen des Druckes hervorruft, führte bei den Klappenfehlerthieren viel geringere Steigerungen herbei als bei normalen. Folgender Versuch aber liess die Annahme, dass die verminderte Contractionsfähigkeit der Gefässe die Schuld an den geringeren Leistungen des Kreislaufapparates bei Aorteninsufficienz

1) Auch bei völlig gelähmten Vasomotoren vermag vermehrte Herzarbeit den arteriellen Druck zu steigern (s. Görz unter Böhm, Inaug.-Diss. Dorpat 1873, Gottlieb, dieses Archiv Bd. 38 S. 99 f.). Dass das Herz bei gewissen pathologischen Zuständen dem Einfluss des Vagus entrogen ist, wissen wir aus den interessanten Mittheilungen Dehio's (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LII. S. 74 u. 97). Sie berechtigen vielleicht zu der obigen Annahme, die allerdings zur Zeit sich nicht direct beweisen lässt.



trage, völlig zurückweisen. War eine ungenügende Thätigkeit der Vasomotoren die Ursache der niedrigen Drucksteigerungen, war das Herz im Stande, auch stärker vermehrte Arbeit zu leisten, so musste durch Bauchmassage, die das Blut aus den Bauchgefässen nach dem Herzen treibt, der Druck nach Aortencompression noch zu steigern sein. So kannten wir bei einer ganzen Reihe normaler Kaninchen, deren Bauchgefässe durch einstündige Aortencompression an Contractilität verloren hatten, durch die Combination der Bauchmassage und Aortencompression den Druck höher hinauftreiben, als durch blosse Abschnürung der Aorta. Als wir nun denselben Versuch bei dem Kaninchen Nr. 34, das ganz besonders hochgradige Gefässveränderungen und stark verminderte Gefässcontractilität zeigte, vornahmen, erfolgte nicht nur keine Steigerung, sondern ein jähes Absinken des Druckes. Das Herz hörte auf zu schlagen. Es war schon mit der Drucksteigerung nach Aortencompression an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit. Die neu hinzukommende Arbeit vermochte es nicht mehr zu bewältigen. Es wurde überdehnt und starb ab. Die Verminderung der Gefässcontractilität hatte an der Niedrigkeit der Drucksteigerung sogar in diesem ausgebildetsten Falle keinen Antheil.

Man könnte auch an die Möglichkeit denken, dass die Arterien, speciell die Aorta, bei alter Aorteninsufficienz infolge ihrer verminderten Elasticität durch die bei Aortencompression und bei den anderen Eingriffen in ihnen sich ansammelnde Blutmenge abnorm leicht gedehnt würden, und dass deshalb der Druck weniger hoch anstiege. Aber nach dem soeben mitgetheilten Versuche ist auch die grössere Dehnbarkeit der Arterien ebenso wenig wie ihre verminderte Contractilität für die Niedrigkeit der Druckanstiege maassgebend. Er zeigt, dass das Herz bei alter Insufficienz nicht im Stande ist, noch weiter gesteigerte Arbeit zu leisten.

So müssen wir die geringeren Drucksteigerungen bei Aorteninsufficienz auf eine verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens selbst zurückführen.

Wir befinden uns also anscheinend widersprechenden Ergebnissen gegenüber. Der hypertrophische Herzmuskel der Aorteninsufficienzkaninchen dauert bei gesteigerter Arbeit ebenso gut aus wie das normale Herz mit gesunden Klappen. Er zeigt nach Aufhören der gesteigerten Arbeit nicht stärkere Zeichen von Ermüdung. In dieser Hinsicht sind hypertrophischer und normaler Herzmuskel gleich. Dagegen ist der hypertrophische linke Ventrikel nicht im Stande,

den Druck so hoch hinauf zu treiben, wie der normale. Er ist in dieser Beziehung weniger leistungsfähig. Wie ist dieser Widerspruch zu erklären?

Die Kreislaufverhältnisse ausserhalb des Herzens hatten, wie wir sahen, trotz mancher Verschiedenheit im Einzelnen auf den Ausfall unserer Versuche keinen Einfluss. Das Gleiche kann nicht von den Bedingungen gesagt werden, unter denen das Herz selbst arbeitet. Im normalen linken Ventrikel herrscht bei Beginn der Diastole ein negativer oder sehr niedriger positiver Druck. Er erhebt sich erst in ihrem weiterem Verlaufe etwas mehr über die Abscisse.[1]) Der hohe Druck, der in der Aorta nach Zuschnürung der Aorta thorac. oder nach den anderen Eingriffen entsteht, lastet nur während der Systole auf dem sich contrahirenden linken Ventrikel. Bei der Aorteninsufficienz lastet dagegen während Systole und Diastole derselbe hohe Aortendruck auf der Innenfläche der linken Kammer. Schon die blosse Ueberlegung macht es wahrscheinlich, dass die ungleiche diastolische Belastung Verschiedenheiten in der Leistung herbeiführen kann. Aus den Versuchen von Roy[2]) und Dreser[3]) wissen wir zudem, dass das Herz bei gleichem systolischem und diastolischem Innendruck geringere Blutmengen austreibt, als wenn derselbe Druck nur während der Systole von dem Herzen zu tragen ist. Vielleicht liegt hier der Schlüssel zu dem anscheinenden Widerspruche in dem Verhalten des hypertrophischen Herzmuskels bei Aorteninsufficienz.

Wir durften hoffen, in der Erkenntniss dieser Dinge gefördert zu werden, wenn wir das Verhalten des normalen, nicht hypertrophischen Herzmuskels bei Aorteninsufficienz gegen Mehranforderungen an seine Kraft mit dem des hypertrophischen verglichen.

Zu dem Zwecke haben wir Versuche bei frischer Insufficienz der Aortenklappen angestellt. Wir durchstiessen die Aortenklappen in der oben angegebenen Weise, überzeugten uns durch den charakteristischen Auscultations- und Pulsbefund und später durch die Section von dem positiven Resultate und führten nach kurzer Zeit unsere verschiedenen Eingriffe aus. Wir haben stets nur eine Klappe durchstossen. Ueber die Grösse der erzeugten

1) s. hierzu Goltz und Gaule, Pflüger's Arch. Bd. XVII. S. 100, v. Frey u. Krehl, du Bois-Raymond's Arch. 1890. S. 31.

2) Journ. of Physiol. 1879. I. S. 452.

3) Dieses Arch. Bd. XXIV. S. 225.



Insufficienz können wir nach der anatomischen Untersuchung der Herzen nichts Sicheres sagen, da das wichtigste Kriterium, die Hypertrophie des linken Ventrikels, fehlte. Die Höhe des arteriellen Mitteldruckes ist bei frischen Insufficienzen, wie Kornfeld (l. c.) gezeigt hat, recht wechselnd. Aus seinem Verhalten können wir daher ein Urtheil nicht gewinnen. Dagegen glauben wir, nach dem Ausfall unserer Versuche und nach einer nachher mitzutheilenden Berechnung annehmen zu können, dass es sich meist um mässige Defecte gehandelt hat.

Vergleichen wir zunächst (s. Tab. VIa, Curven Nr. V u. VI am Schlusse der Arbeit) die Druckhöhen nach Aortencompression bei frischer Insufficienz mit den bei alter Iusufficienz erreichten, so sind sie bei annähernd gleichem Anfangsdruck ungefähr gleich. So stieg durchschnittlich bei frischer Insufficienz der Druck von 81,0 mm Hg auf 132,5 mm, von 90 mm auf 136 mm, von 108 mm auf 144,7 mm, bei alter von 99,1 mm auf 144,4 mm, von 111 mm auf 145 mm. Die Differenzen sind so geringfügig und in den einzelnen Fällen so wechselnd, dass sie wohl zufälliger Natur sind. Nur bei den hochgradigen, nicht vollständig compensirten Klappenfehlern war die Höhe des Maximaldruckes geringer als bei unseren frischen Insufficienzen.

Der Druckabfall erfolgt in der ersten Zeit ebenso wie bei den alten Insufficienzen rascher als bei gesunden Kaninchen. Das Anfangsniveau wurde bereits nach 15—25 Minuten wieder erreicht, anstatt wie normal nach 35—45 Minuten.

Die Drucksteigerungen nach Bauchmassage, Erstickung, sensibler Reizung, allmählicher Stenosirung der Aorta waren ebenfalls beträchtlich geringer als bei normalen Thieren. Die Erstickung rief, wie schon oben erwähnt, bei frischer Insufficienz im Gegensatz zu den alten Klappenfehlern und in Uebereinstimmung mit den normalen Verhältnissen höhere oder fast gleich hohe Steigerungen hervor wie die sensible Reizung (s. Versuche 28, 29, 36 und Curve VI). Wir erkennen daran das normale Verhalten der Gefässe bei frischer Insufficienz. Von den Versuchen bei alter Insufficienz kann nur Nr. 35 zum Vergleich herangezogen werden. Hier bestand eine mässige, völlig compensirte Aorteninsufficienz. Der Anfangsdruck war derselbe wie in Versuch Nr. 29 bei frischer Insufficienz. Die Druckhöhen waren bei frischer und alter Insufficienz auch hier fast gleich. Nur die Erstickung rief bei dem alten Klappenfehler eine sehr viel geringere Steigerung hervor. Die übrigen Versuche dieser Art wurden an hochgradigen, nicht völlig compensirten Klappen-

fehlern angestellt. Die bei ihnen erreichten Druckmaxima blieben hinter denjenigen bei frischer Insufficienz zurück. Waren auch die Druckdifferenzen durchschnittlich dieselben (s. Curve V und VII), so stehen doch die Leistungen der alten, nicht völlig compensirten Klappenfehler hinter denjenigen der frischen Insufficienzen zurück, weil es weniger Arbeit erfordert, einen niedrigen Druck um ebenso viel zu heben wie einen höheren (s. oben), und der Anfangsdruck bei diesen alten Aorteninsufficienzen durchschnittlich niedriger war als bei den frischen.

Zeichen von Ermüdung traten nach den kurz dauernden Eingriffen ebenso wenig auf wie bei normalen Thieren und bei Kaninchen mit alter Insufficienz. Auch nach vorübergehender vollständiger Compression der Aorta vermochte das Herz mit frischer Insufficienz bei erneuter Schnürung der Aorta ungefähr ebenso viel zu leisten wie das alte Klappenfehlerherz (Versuch Nr. 30 und Versuche 11, 12).

Soweit sind die Unterschiede zwischen frischer und alter Insufficienz nur geringfügig. Höchst auffallend werden sie aber im weiteren Verlaufe der Aortencompression. Während von den neun hier in Betracht kommenden Thieren mit alter Insufficienz sieben die eine Stunde fortgesetzte Schnürung der Aorta überlebten, war dies bei 8 Kaninchen mit frischer Insufficienz nur zweimal der Fall. 6 Thiere gingen infolge der übermässigen Anforderungen an die Herzkraft zu Grunde. Drei starben 15—20 Minuten, eines 55 Minuten nach Beginn der Compression, zwei nach ihrer Lösung. Die beiden überlebenden Kaninchen verhielten sich nach Lösung der Compression wie die Thiere mit gesundem Herzen oder mit alter Aorteninsufficienz.

Die geringe Ausdauer der überwiegenden Mehrzahl der Herzen bei frischer Insufficienz ist nicht die Folge einer Verminderung der Herzkraft durch die durchschnittlich $^1/_2$ Stunde vor Beginn des Blutdruckversuches vorgenommene Durchstossung der Aortenklappen. Wohl folgt nach sehr eingreifenden oder lange dauernden Operationen am Herzen eine Periode verminderter Leistungsfähigkeit. So haben wir bei einem Kaninchen (Nr. 13 Tab. VI b), bei dem die Durchstossung der Aortenklappen nicht gelang, die Sonde deshalb wiederholt eingeführt wurde und im Verlaufe mehrerer Minuten wiederholt leichte Läsionen der Aortenwurzel und des Endocards der linken Kammer stattfanden, einen normalen Anfangsdruck, aber eine für intacte Klappen recht geringe Steigerung nach Aortencompression und dann 15 Minuten lang auffällige Herzschwäche gesehen. Erst 20 Minuten nach Beginn der Compression, 50 Minuten nach der mechanischen Reizung des Herzens hatte das Herz sich wieder voll-

ständig erholt. Nun war aber bei unseren Kaninchen mit frischer Insufficienz nie ein derartig langes Manipuliren mit der Sonde nöthig. Der ganze Eingriff war in wenigen Secunden beendet. Wir sahen nie, ausser in den ersten Augenblicken, Störungen des Rhythmus, nie einen Druckverlauf nach Aortencompression wie bei dem Thiere Nr. 13. Wir wussten zudem von den Kaninchen, denen wir eine dauernde Insufficienz beigebracht hatten, dass sie unmittelbar nach dem Erwachen aus der Morphiumnarkose, oft wenige Minuten nach der Durchstossung der Aortenklappen, völlig normales Verhalten gezeigt hatten. Es scheint uns endlich auch nicht ohne Bedeutung zu sein, dass das Thier mit alter Insufficienz, das die geringfügigste Hypertrophie zeigte (Nr. 35), sich genau so verhielt wie die Thiere mit frischer Insufficienz. Es starb ca. 20 Minuten nach Beginn der Compression. Allerdings hatte dieses Kaninchen auch eine besonders schwache Musculatur an Vorhöfen und rechtem Ventrikel, und wir haben schon oben hervorgehoben, dass dieselbe wohl zu dem ungünstigen Ausgange beigetragen haben mag.

Wir können aber auch zahlenmässig nachweisen, dass von einer Verminderung der Kraft bei den frischen Insufficienzen nicht die Rede sein kann. Nach Tigerstedt[1]) ist die Gesammtkraft der linken Kammer dem Product ihrer Innenfläche durch den auf jeden Theil der Innenfläche wirkenden Druck gleich. Nun ist die Innenfläche bei Aorteninsufficienz durch die Dilatation des linken Ventrikels vergrössert. Selbst wenn wir nur eine sehr mässige Vergrösserung annehmen, ist das Product der vergrösserten Innenfläche mit dem niedrigeren Drucke dem der normalen Innenfläche mit dem höheren Drucke annähernd gleich.

Mit Zahlen ausgedrückt würde sich die Kraft unserer normalen Kaninchenherzen nach Tigerstedt folgendermaassen berechnen: Die Grösse der Innenfläche sei J qmm, die Höhe des 171,1 mm betragenden Quecksilberdruckes werde zur Umrechnung in Wasser mit 13,6 multiplicirt. Es ergiebt sich dann: $171{,}1 \text{ mm} \times 13{,}6 \times J \text{ qmm} = (232{,}696 \times J)$ g als Kraft des normalen linken Ventrikels.

Nehmen wir nun bei frischer Insufficienz eine Vergrösserung der Innenfläche gegen die Norm um nur ein Drittel an, so würde die Grösse der Innenfläche $^4/_3$ J betragen. Setzen wir diese Zahl und die bei frischer Insufficienz gefundene Druckhöhe (132,5 mm Hg) in die obige Formel ein, so erhalten wir $132{,}5 \text{ mm} \times 13{,}6 \times J \text{ qmm} = (240{,}28 \times J)$ g als Kraft des linken Ventrikels bei frischer Aorteninsufficienz, also einen dem normalen annähernd gleichen Werth.

Aus dieser Berechnung geht auch hervor, dass es sich bei unseren

1) l. c. S. 146.

frischen Insufficienzen nur um mässige Defecte in den Aortenklappen gehandelt hat. Die nach der Rechnung anzunehmende Erweiterung des linken Ventrikels hält sich in ziemlich bescheidenen Grenzen.

Von einer Verminderung der Gesammtkraft des linken Ventrikels infolge des mechanischen Eingriffes kann also keine Rede sein. Seine Kraft ist bei Beginn des Blutdruckversuches der des normalen gleich. Aber ein grosser Theil von ihr wird durch die Ueberwindung der inneren Widerstände in Anspruch genommen. Für äussere Arbeit bleibt entsprechend der allgemeinen Anschauung ein geringerer Theil als normal zurück. Seine Reservekraft ist vermindert.

Vergleichen wir nun die Versuche bei frischer Insufficienz mit den übrigen, so stimmen sie interessanter Weise mit den hypertrophischen Klappenfehlerherzen gerade in den Punkten überein, in denen die letzteren von dem Verhalten der normalen Herzen mit gesunden Aortenklappen abweichen, in der geringeren Höhe der Drucksteigerungen bei allen unseren Eingriffen und in dem anfänglichen rascheren Absinken des Druckes bei Aortenschnürung. Sie weichen von dem Verhalten der hypertrophischen Herzen dort ab, wo diese den gesunden Herzen gleichen, in der Ausdauer bei anhaltender Aortencompression.

Die Versuche bei frischer Insufficienz lösen, wie wir glauben, den anscheinenden Widerspruch der Ergebnisse bei den alten Klappenfehlern in befriedigender Weise. Der Vergleich beider Versuchsreihen zeigt, dass die Ausdauer bei vermehrter Arbeit und die Höhe der Drucksteigerungen bei Aorteninsufficienz von ganz verschiedenen Factoren abhängen, die nur zum Theil durch die Hypertrophie des Herzmuskels günstig beeinflusst werden.

Die Höhe der Drucksteigerungen hängt bei normalen Herzen mit schlussfähigen Aortenklappen ausschliesslich von der Kraft der systolischen Zusammenziehung ab. Treibt das Herz in der Zeiteinheit vermehrte Füllungen bei gleichem Widerstande oder die normale Blutmenge bei erhöhtem Widerstande aus, so steigt der arterielle Druck. Das Verhalten während der Diastole kommt für unsere Versuchsanordnung nicht in Betracht.

Ganz anders bei den Herzen mit Aorteninsufficienz. Hier ist das Verhalten während der Diastole wichtiger. Je höher der arterielle Druck steigt, um so grösser wird die bei jeder Diastole in den linken Ventrikel zurückfliessende Blutmenge. Eine Druck-

erhöhung ist nur möglich, wenn der linke Ventrikel seine diastolische Füllung in normaler Weise entleert, und wenn er während der Diastole im Stande ist, die immer mehr anwachsenden Mengen zurückfliessenden Blutes neben dem normalen Quantum vom linken Vorhofe her vollständig aufzunehmen, wenn er sich diastolisch genügend erweitern kann. Die Grenze der systolischen Contractionsfähigkeit wurde nun bei den Herzen mit frischer Insufficienz durch die Drucksteigerung an sich vielleicht erreicht, aber nicht überschritten. Das lehrt das Fehlen von Ermüdungserscheinungen nach den kurz dauernden Eingriffen, das macht auch die oben mitgetheilte Berechnung wahrscheinlich. Von den Herzen mit alter Insufficienz werden wir nachher sehen, dass ihre Reservekraft in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle beträchtlich grösser war als die der Herzen mit frischer Insufficienz. Wäre also die bei der Systole verfügbare Kraft für die Höhe der Drucksteigerungen maassgebend, so hätte der Druck bei ihnen viel höher ansteigen müssen als bei den frischen Insufficienzen. Die Druckhöhen waren aber bei den völlig compensirten alten Klappenfehlern ungefähr ebenso hoch, bei den nicht völlig compensirten, sogar niedriger als bei frischen Insufficienzen.

Wegen der gleich guten Kraft der systolischen Zusammenziehung bei den aufeinander folgenden Drucksteigerungen können wir ihre geringe Höhe auch nicht auf eine Ueberdehnung des linken Ventrikels beziehen, deren Entstehung ja bei der Einwirkung des hohen arteriellen Druckes auf die diastolisch erschlaffte Kammerwand begreiflich wäre. Aber eine Ueberdehnung schädigt nach allgemeiner Anschauung die Herzkraft.

Also nicht die Kraft der systolischen Contractionen, nicht eine Schädigung derselben durch Ueberdehnung, sondern der Grad der diastolischen Erweiterungsfähigkeit bestimmt die Höhe der Druckanstiege. Es ist möglich, dass die diastolische Erweiterungsfähigkeit durch die Hypertrophie des Herzens vergrössert wird. Sicheres ist darüber nicht bekannt. Unsere Versuche sprechen eher zu Gunsten der Annahme, dass ein wesentlicher Unterschied in dieser Beziehung zwischen dem normalen und dem hypertrophischen Herzmuskel des Kaninchens nicht besteht. Wir bekamen bei unseren frischen Insufficienzen, bei denen es sich wohl stets um mässige Defecte handelte, und bei den geringen und mittelstarken alten Insufficienzen fast genau dieselben Drucksteigerungen. Es ist das ohne Weiteres verständlich, wenn wir annehmen, dass die Erweiterungsfähigkeit des linken Ventrikels in beiden Fällen ungefähr gleich war. War eine gewisse Druckhöhe erreicht, so

vermochte der Ventrikel nicht mehr Blut aufzunehmen. Der Druck konnte nicht weiter ansteigen, obwohl die Kraft der systolischen Contractionen bei den alten Klappenfehlern wohl noch für stärkere Steigerungen ausgereicht hätte. So erklärt sich auch die durchschnittlich geringe Höhe der Druckanstiege bei den hochgradigen alten Aorteninsufficienzen. Ihr linker Ventrikel vermochte schon bei normalem Mitteldruck die Menge des durch den grossen Defect regurgitirenden und des vom Vorhofe her einströmenden Blutes nicht völlig zu fassen. Der arterielle Mitteldruck sank deshalb, der Druck im linken Vorhofe und im Lungenkreislaufe stiegen. Linker Vorhof und rechter Ventrikel hypertrophirten. Der Klappenfehler war wegen der ungenügenden diastolischen Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer nicht völlig compensirt. Auch bei ihnen sind Drucksteigerungen möglich, weil der linke Ventrikel bei höherem diastolischen Druck noch etwas vergrösserte Blutmengen aufnehmen und bei der Systole austreiben kann. Aber die von vornherein stärker beanspruchte Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer dieser Herzen erreicht bald ihr Ende, um so eher, als ja die regurgitirenden Blutmengen bei einem grossen Defect beträchtlicher sind als bei einem kleineren.

Hängt so die Höhe der Drucksteigerungen bei Aorteninsufficienz von dem Grad der diastolischen Erweiterungsfähigkeit ab, wird sie von der Entwicklung der Hypertrophie nicht merklich beeinflusst, so erkennen wir an dem Verhalten der frischen und alten Aorteninsufficienzen bei einer längere Zeit fortgesetzten Mehrarbeit die Bedeutung der Hypertrophie für das Klappenfehlerherz auf das Deutlichste. Die Ausdauer bei anhaltender Mehrarbeit hängt davon ab, wie lange das Herz im Stande ist, sich gegen gesteigerten Widerstand, bei vermehrter Füllung zu contrahiren. Die Ausdauer des Herzens wird von der Kraft der systolischen Contractionen bestimmt.

Betrachten wir nun den Verlauf der Versuche bei einstündiger Aortenschnürung, so sehen wir bei den gesunden Herzen mit intacten Aortenklappen den arteriellen Druck Anfangs rasch, dann langsamer sinken, weil das Herz nicht im Stande ist, sich gegen einen derartigen Widerstand dauernd vollständig zu entleeren. Es wird durch die übermässige Inanspruchnahme seiner Kraft mehr und mehr insufficient. Immer mehr Blut bleibt im linken Ventrikel zurück, immer niedriger wird der arterielle Druck, immer stärker die Stauung im linken Vorhof und kleinen Kreislaufe. Wohl sehen wir hin und wieder die Kraft der Contractionen wieder etwas zunehmen. Aber

diese vereinzelten, stets nur unbedeutenden Steigerungen ändern an dem Gesammtverlaufe des Druckes nichts.

Fast genau wie das normale Herz verhält sich das hypertrophische Herz mit altem Klappenfehler, mag derselbe gross oder geringfügig sein. Nur im ersten Beginn ist die Drucksenkung rascher. Das alte Klappenfehlerherz wird etwas schneller insufficient als das normale, eine Thatsache, die leicht verständlich ist, wenn man bedenkt, dass das Aorteninsufficienzherz auf das Höchste gesteigerte diastolische Füllungen gegen einen erhöhten Widerstand auszutreiben hat, während das Herz mit schlussfähigen Aortenklappen in der Zeiteinheit nur die normale Blutmenge gegen erhöhten Widerstand auswirft, dass also das Aorteninsufficienzherz sehr viel grössere Arbeit zu leisten hat. Sehr bald aber verschwindet dieser Unterschied, wohl in der Hauptsache, weil mit sinkendem Drucke die diastolische Ueberfüllung der Klappenfehlerherzen nachlässt, und wir sehen das hypertrophische Klappenfehlerherz mit derselben Kraft ausdauern wie das gesunde. Die Druckcurven liegen fast in der gleichen Höhe. Wir schliessen daraus, dass der für äussere Arbeit verfügbare Theil der Kraft, welche bei der Systole zur Entfaltung kommt, bei dem hypertrophischen Herzen mit Aorteninsufficienz und dem normalen Herzen mit schlussfähigen Aortenklappen nicht verschieden ist, dass also die Reservekraft des hypertrophischen und des normalen Herzmuskels gleich ist.

Wir werden in dieser Anschauung befestigt, wenn wir beobachten, dass die Ermüdung nach Lösung der Compression bei dem hypertrophischen Klappenfehlerherzen nicht stärker ist als bei dem normalen.

Dass es die Hypertrophie des linken Ventrikels ist, welche die Reservekraft des Klappenfehlerherzens auf die normale Höhe bringt, erkennen wir aus dem Verhalten der Herzen mit frischer Insufficienz. Ihre Ausdauer bei gesteigerter Arbeit blieb in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle weit hinter der des hypertrophischen Klappenfehlerherzens zurück. Die meisten zeigten viel stärkere Erscheinungen von Insufficienz des Herzmuskels, beträchtlichere Drucksenkungen nach der ersten Steigerung. Nur wenige überdauerten die Aortenschnürung. Die grosse Mehrzahl ging während derselben oder unmittelbar nach ihrer Lösung zu Grunde, weil das Herz durch die hohen, lange Zeit fortbestehenden Anforderungen an seine Kraft so überdehnt wurde, dass es seine Contractionen einstellte. Die Verminderung der Reservekraft des normalen Herzens mit frischer Aorteninsufficienz zeigt sich hierin recht deutlich.

Kehren wir auf Grund dieser Ueberlegungen zu der Frage nach der Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels zurück, welche den Ausgangspunkt dieser Arbeit bildete, so zeigen unsere Versuche, dass die Hypertrophie die Gesammtkraft des Herzens ganz beträchtlich steigert. Die Zunahme der Gesammtkraft ist so bedeutend, dass nicht nur die vermehrte innere Arbeit, die Austreibung der vergrösserten Füllung geleistet wird, sondern dass auch der für äussere Arbeit verfügbare Theil der Gesammtkraft, die Reservekraft, nicht geringer ist als bei normalem Herzmuskel. Die Reservekraft des normalen und des hypertrophischen Herzmuskels ist gleich. In dieser Beziehung haben also unsere Versuche die Anschauung von Martius nicht bestätigen können. Trotzdem ist das hypertrophische Herz bei Insufficienz der Aortenklappen hinsichtich der Grösse der geleisteten Arbeit weniger leistungsfähig als das normale Herz mit intacten Aortenklappen. Für die Aorteninsufficienz trifft also die Martius'sche Ansicht von der geringeren Leistungsfähigkeit des Klappenfehlerherzens zu. Aber ihre Ursache ist nicht eine geringere Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels, sondern die Einwirkung eines bisher nicht hinreichend gewürdigten Factors, der ungenügenden diastolischen Erweiterungsfähigkeit, der unzureichenden diastolischeu Anpassung an beträchtlich gesteigerte Füllungen. Sie beeinträchtigt den Umfang der vom Herzen geleisteten Arbeit ebenso, wie die Schwäche der systolischen Contractionen. Nur das Verhalten der letzteren hat man bisher allgemein berücksichtigt. Dadurch war auch Romberg (l. c.) zu der für die Aorteninsufficienz nach unseren Versuchen nicht zutreffenden Anschauung gelangt, dass die Anpassungsfähigkeit des Klappenfehlerherzens an äussere Arbeit der des normalen annähernd gleich komme, so lange seine Musculatur gesund, weder anatomisch noch functionell in ihrer Contractilität geschädigt sei.

Noch eine Thatsache möchten wir hervorheben. Wir sahen oben, wie verschieden die individuelle Kraft des gesunden Herzens ist, wie auch die Kraft des hypertrophischen Klappenfehlerherzens wechselt. Nicht minder mannigfaltig ist nach der verschiedenen Höhe der Drucksteigerungen in unseren Versuchen die diastolische Erweiterungsfähigkeit der einzelnen Herzen. Die Momente, die sie günstig oder ungünstig beeinflussen, sind vor der Hand nicht mit der Deutlichkeit erkennbar, wie diejenigen, von denen die Kraft des Herzmuskels abhängt. Am ehesten könnte man an die Möglichkeit denken, dass die Uebung des Herzens auch seine diastolische Anpassungsfähigkeit günstig beinflusst.

Schlussfolgerungen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

Bei der Insufficienz der Aortenklappen ist, wenn der Herzmuskel gesund und functionell nicht geschädigt ist, die Grösse des Klappendefectes für das anatomische und physiologische Verhalten des Herzens von hervorragender Bedeutung.

Bei geringer oder mittlerer Grösse des Defectes entwickelt sich ausschliesslich eine Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels.

Hochgradige Aorteninsufficienz führt infolge unzureichender diastolischer Erweiterung des linken Ventrikels zu einer Drucksteigerung im linken Vorhofe und im kleinen Kreislauf und zu einer Hypertrophie des linken Vorhofes und des rechten Ventrikels, deren Entwicklung allerdings hinter der Hypertrophie der linken Kammer weit zurückbleibt. Sind die Veränderungen geringfügig, machen sie im Gange des gewöhnlichen Lebens keine besonderen Erscheinungen. Sind sie beträchtlich, können sie die Ursache eines plötzlichen Todes sein.

Die Entwicklung der Hypertrophie steigert die Gesammtkraft des Herzens. Es leistet die durch den Klappenfehler entstehende Mehrarbeit und besitzt einen der Norm gleichen Vorrath disponibler Kraft für äussere Arbeit. Die Reservekraft des normalen und des hypertrophischen Herzmuskels ist gleich gross.

Trotzdem vermag das hypertrophische Herz mit Insufficienz der Aortenklappen nicht in dem Umfange äussere Arbeit zu leisten wie das normale Herz mit gesunden Klappen, und zwar ist es dazu um so weniger im Stande, je grösser der Klappenfehler ist.

Die Ursache der geringeren Leistungen des hypertrophischen Aorteninsufficienzherzens ist die unzureichende diastolische Erweiterungsfähigkeit, das ungenügende diastolische Anpassungsvermögen seiner linken Kammer.

Die individuelle Kraft des normalen Herzens und des hypertrophischen Klappenfehlerherzens ist ausserordentlich verschieden. Ebenso wechselnd ist seine diastolische Erweiterungsfähigkeit.

Die Körperarterien erfahren bei Aorteninsufficienz

bedeutsame Veränderungen ihres anatomischen und physiologischen Verhaltens, die um so stärker ausgebildet sind, je beträchtlicher der Klappenfehler ist. Ihre Elasticität wird vermindert. Sie werden erweitert und verlaufen oft auch geschlängelt. Ihre Contractilität ist geringer als die normaler Arterien.

Die Bedeutung der Versuchsergebnisse für die menschliche Pathologie.

Da wir für unsere Versuche Kaninchen benutzt haben, deren Herzen wohl sicher nicht leistungsfähiger sind als die menschlichen, können wir die principiellen Ergebnisse auf die menschliche Pathologie übertragen. Dass die Leistungsfähigkeit des Menschenherzens sich vielleicht graduell von dem Kaninchenherzen unterscheidet, dass seine Reservekraft vielleicht grösser, seine diastolische Erweiterungsfähigkeit vielleicht beträchtlicher ist, soll natürlich nicht bestritten werden.

Anatomisch werden sich die menschlichen Herzen analog den Kaninchenherzen verhalten. Mässige Defecte werden eine alleinige Hypertrophie der linken Kammer zur Folge haben, sehr grosse, bei denen die diastolische Erweiterungsfähigkeit des linken Ventrikels nicht ausreicht, werden zur Drucksteigerung im linken Vorhofe und im kleinen Kreislauf, zur Hypertrophie des linken Vorhofes und der rechten Kammer führen. Von der Höhe der Drucksteigerung im Lungenkreislauf wird es abhängen, ob merkliche Erscheinungen klinisch hervortreten, von der Thätigkeit des rechten Ventrikels, ob auch Störungen des venösen Rückflusses beobachtet werden.

Wichtiger ist aber für die menschliche Pathologie die Thatsache, dass das Aorteninsufficienzherz weniger ausgiebige Arbeit zu leisten vermag, als das normale. Auch hier hängt der Grad der Störung bei normal arbeitendem Herzmuskel von der Grösse des Klappendefectes ab. Bei sehr kleinem Defect werden vielleicht klinische Erscheinungen im gewöhnlichen Gange des Lebens kaum hervortreten. Nur bei stark gesteigerten Ansprüchen an das Herz wird ein solcher Aorteninsufficienzkranker sich von herzgesunden Menschen unterscheiden. Bei bedeutender Insufficienz wird der Unterschied dagegen schon bei der geringsten Mehranforderung deutlich sein. Der Kranke wird dann bei der geringsten Anstrengung dyspnoisch, weil der Blutabfluss aus dem linken Vorhof abnimmt, Drucksteigerung und Stauung im kleinen Kreislaufe eintreten. Er ist weniger leistungsfähig als der Gesunde, weil das Herz nicht die genügende Blutmenge in die Arterien treibt.

Besonders ungünstig gestaltet sich das Schicksal eines Aorteninsufficienzkranken, wenn infolge der Hochgradigkeit des Defectes auch beträchtliche Veränderungen an den Arterien sich einstellen. Auch für den Menschen können wir auf Grund unserer Versuche annehmen, dass die Contractilität der weniger elastischen Arterien vermindert ist. Für das Herz könnte die Verminderung der Contractilität vortheilhaft scheinen. Es wird nicht zu so hohen Blutdrucksteigerungen, zu solcher Inanspruchnahme der diastolischen Anpassungsfähigkeit kommen, wie bei normalen Gefässen. Aber es wäre ein Irrthum, wenn wir aus diesem Grunde in der verminderten Gefässcontractilität eine vortheilhafte Einrichtung für den Kranken sehen wollten. Bei sehr bedeutender Entwicklung kann die verminderte Elasticität der Gefässe den arteriellen Druck steigern und Mehransprüche an die Arbeit des Herzens stellen. Allerdings glauben wir auf Grund einer von Hasenfeld ausgeführten Untersuchung, die thatsächliche Bedeutung dieser Möglichkeit nicht zu hoch anschlagen zu sollen.

Es muss sich aber störend bemerklich machen, wenn der normaler Weise so fein arbeitende Regulator des Kreislaufes, die Gefässmusculatur, schlechter functionirt. Der Blutabfluss aus den Arterien in die Capillaren, die Blutversorgung der Organe muss durch die verminderte Elasticität der Arterien sich verringern. So wird die Leistungsfähigkeit des gesammten Organismus auch durch die Gefässveränderung herabgesetzt.

In einem theilweise neuen Lichte erscheinen durch unsere Untersuchung die pathologischen Störungen der Herzthätigkeit, der Compensation bei Insufficienz der Aortenklappen. Zeichen von Decompensation, vor Allem Dyspnoë, können bei völlig normal arbeitendem Herzen auftreten, wenn die diastolische Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer für die vorübergehende oder dauernde Zunahme der Füllungen nicht ausreicht. Maassgebend ist dafür die Grösse des Klappenfehlers und der diastolischen Anpassungsfähigkeit, welch letztere ja, wie wir sahen, ebenfalls individuell recht verschieden ist. Die ungenügende Erweiterungsfähigkeit des linken Ventrikels kann unter Umständen eine derartige Steigerung der Ansprüche an die Kraft des linken Vorhofes oder des rechten Ventrikels im Gefolge haben, dass diese Herzabschnitte sich nicht mehr vollständig contrahiren können oder sogar vollständig versagen. So ist die diastolische Anpassungsfähigkeit der linken Kammer von der grössten Bedeutung für das Verhalten von Kranken mit Insufficienz der Aortenklappen.

Den functionellen Störungen der systolischen Contractionen, der Ueberdehnung und der Ermüdung, scheint der hypertrophische linke Ventrikel bei Aorteninsufficienz nach unseren Versuchen nicht stärker ausgesetzt zu sein, als der normale. Dagegen gewinnen die anatomischen Veränderungen der Myocards, diese nach Krehl's und Romberg's Untersuchungen so häufigen Begleiter der Klappenfehler, durch unsere Untersuchung eine noch grössere Bedeutung als bisher. Man hat sich bisher nur mit dem Einfluss der anatomischen Veränderungen auf die systolische Kraft des Herzens beschäftigt. Es ist überflüssig, hier nochmals darauf zurückzukommen. Wir verweisen auf die Ausführungen Romberg's [1]) über diese Fragen. Nur das möchten wir hier nochmals betonen, um hier und da geäusserten irrthümlichen Anschauungen entgegen zu treten, dass wir keineswegs jeder anatomischen Veränderung einen Einfluss auf die Herzthätigkeit zuerkennen. An der genannten Stelle ist auseinandergesetzt worden, wie es auf die Ausbreitung, die Art und wohl auch die Localisation der anatomischen Veränderungen ankommt. Nicht die Thatsache, dass der Herzmuskel erkrankt ist, sondern das detaillirte Studium, in welcher Weise und aus welchem Grunde das der Fall ist, scheinen uns das Verständniss der klinischen Erscheinungen bei Herzklappenfehlern zu erleichtern und vielfach erst zu ermöglichen. Doch das nebenbei.

An der Hand unserer Versuche müssen wir uns aber auch fragen, wie wirken die anatomischen Veränderungen auf die diastolische Anpassungsfähigkeit des Herzens. Es wäre möglich, dass frische Entzündungen von genügender Ausdehnung, ebenso wie sie die Kraft des Herzens schädigen, es auch weniger dehnbar machen, dass alte Schwielen oder diffuse Bindegewebswucherung in derselben Weise wirken, wenn sie nicht eine Verdünnung und Ausbuchtung der Herzwand herbeiführen. Vielleicht beeinträchtigen bereits Veränderungen die diastolische Erweiterungsfähigkeit, die für die Kraft der systolischen Contractionen völlig bedeutungslos sind.

Auch eine bisher schwer erklärbare Thatsache auf therapeutischem Gebiete scheint uns durch unsere Versuche dem Verständniss näher gerückt. Wohl ein Jeder kennt zahlreiche Fälle von Insufficienz der Aortenklappen, die lange Jahre hindurch ein fast oder ganz beschwerdefreies Leben führten. Im Anschluss an ein

---

1) l. c. S. 173 f.

Recidiv des Gelenkrheumatismus oder erst in der zweiten Hälfte des Lebens, wenn stärkere arteriosklerotische Veränderungen sich entwickeln, oder auch scheinbar spontan tritt mehr oder minder plötzlich eine schwere Compensationsstörung ein. Sie charakterisirt sich gewöhnlich durch hochgradigste Dyspnoë, geringe Spannung der peripheren Arterien bei hohen Pulswellen, verminderte Harnsecretion, während Erscheinungen von venöser Stauung vollständig oder beinahe fehlen. Bei diesen Fällen versagt nun die Digitalis ganz auffallend häufig. Es ist, als ob man ein völlig indifferentes Mittel gereicht hätte. Der Kranke stirbt in der Mehrzahl der Fälle nach relativ kurz dauernder Decompensation. Auf Grund unserer Versuchsergebnisse möchten wir zur Erklärung dieser Beobachtung an folgende Möglichkeit denken. Durch eine recurrirende Endocarditis im Gefolge des Gelenkrheumatismus, durch sklerotische Processe, überhaupt durch Fortschreiten des Erkrankungsprocesses an den Aortenklappen wird der Defect in ihnen so beträchtlich, dass die bei der Diastole regurgitirende Blutmenge und das vom Vorhofe her einfliessende Quantum in dem linken Ventrikel nicht mehr Platz finden. Die Grenzen der diastolischen Erweiterungsfähigkeit der linken Kammer sind überschritten. Auch bei vollständiger Contraction des linken Ventrikels muss der arterielle Druck sinken, eine grössere Blutmenge im linken Vorhofe und im Lungenkreislauf sich ansammeln. Ist die Störung beträchtlich, so wird der Kranke unter Umständen trotz kräftigster Arbeit seines linken Ventrikels an dem Versagen der übermässig in Anspruch genommenen Herztheile, des linken Vorhofs oder des rechten Ventrikels zu Grunde gehen. Umsonst versucht man, durch Digitalis die Decompensation zu heben. Die Digitalis verstärkt die Contractionen des Herzens. Es ist aber nicht bekannt, dass das ad maximum erweiterte Herz durch die Einwirkung der Digitalis erweiterungsfähiger wird. Auf seine diastolische Erweiterungsfähigkeit hat sie wohl kaum einen Einfluss. Sie kann also in derartigen Fällen keinen Nutzen bringen. Denn das, was sie bessern könnte, die Stärke der Contractionen, hat nicht Schaden gelitten, und die Ursache der Störung, die ungenügende diastolische Anpassungsfähigkeit, vermag sie nicht zu beseitigen.

Aus diesen Ueberlegungen geht hervor, dass das Hauptergebniss unserer Versuche auch für die menschliche Pathologie von Wichtigkeit ist. Nicht nur das Verhalten des Herzens während der Systole, sondern auch während der Diastole gilt es in Zukunft zu beachten. Für die Insufficienz der Aortenklappen

insbesondere haben wir gesehen, welche bedeutsame Rolle die diastolische Erweiterungsfähigkeit des linken Ventrikels in der Pathologie dieses Klappenfehlers spielt.

Erklärung der Curven.

(Curven s. S. 382—384).

Den Curven liegen die Durchschnittszahlen aus den betreffenden Versuchsreihen zu Grunde. Die Druckhöhen sind als Ordinaten, die Zeit als Abscisse gezeichnet. Die Curven geben den Anfangsdruck und den Maximaldruck bei den verschiedenen Eingriffen, bei der dauernden Compression der Aorta thorac. ausserdem die durchschnittliche Druckhöhe von 5 zu 5 Minuten.

A. Druckablauf bei vollständiger Compression der Aorta thorac.

Curve I bei normalem Herzen. Die ausgezogene Linie zeigt den Druckablauf, wenn die beiden Todesfälle während der Aortencompression zur Berechnung nicht herangezogen werden, die punktirte Linie den Druckablauf, wenn das geschieht.

Curve III bei alter mässiger Insufficienz der Aortenklappen.

Curve V bei frischer Insufficienz der Aortenklappen. Hier sind die Todesfälle mitgerechnet, da sie bei fast sämmtlichen Versuchen beobachtet wurden. Nur einer dieser Fälle überlebte die andauernde Compression der Aorta.

B. Druckablauf bei Bauchmassage (1), Erstickung während 30″ (2), sensibler Reizung der Nasenschleimhaut (3), vollständiger Compression der Aorta thorac. (4).

Curve II bei normalem Herzen.

Curve IV bei alter hochgradiger Insufficienz der Aortenklappen.

Curve VI bei frischer Insufficienz der Aortenklappen. Berechnung wie in Curve V.

Tabelle I.

Gewicht des normalen Herzens und seiner Theile.

Körpergewicht g	Herzgewicht g	Vorhöfe g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Linker Ventrikel g	Herzgewicht / Körpergew. Proportionalgewicht	Rechter Ventr. / Linker Ventr. R:L	Nieren g	Nieren / Herz	Nummer des Versuchs
1360	3,07	0,50	0,55	0,62	1,40	0,00225	0,392	—	—	26
1435	3,10	0,43	0,57	0,68	1,42	0,00216	0,401	—	—	2
1480	3,81	0,63	0,70	0,85	1,63	0,00257	0,408	12,10	3,185	17
1505	3,44	0,65	0,64	0,75	1,60	0,00221	0,400	10,30	3,994	14
1530	3,11	0,32	0,64	0,82	1,33	0,00203	0,481	—	—	—
1545	3,16	0,40	0,62	0,76	1,38	0,00204	0,448	—	—	1
1545	3,91	0,58	0,75	0,95	1,63	0,00253	0,460	11,50	2,941	15
1575	3,29	0,52	0,61	0,72	1,44	0,00209	0,423	—	—	24
1610	5,20	0,83	0,92	1,20	2,25	0,00322	0,429	17,00	3,269	16
1655	3,32	0,50	0,58	1,06	1,18	0,00201	0,491	—	—	—
1670	3,96	0,49	0,79	0,99	1,69	0,00237	0,472	12,00	3,030	6
1765	4,67	0,79	0,90	1,03	1,95	0,00264	0,461	—	—	25
1790	4,09	0,60	0,80	1,02	1,67	0,00228	0,478	—	—	30
1815	4,77	0,59	0,80	1,18	2,20	0,00262	0,363	13,70	2,809	7
1855	4,97	0,80	0,90	1,40	1,87	0,00267	0,481	18,10	3,643	13
1880	4,06	0,70	0,93	1,03	1,40	0,00215	0,664	14,90	3,670	4
1935	4,42	0,55	0,79	1,20	1,88	0,00228	0,412	—	—	3
1940	5,65	0,71	1,00	1,30	2,64	0,00291	0,377	—	—	—
1980	3,95	0,70	0,75	0,95	1,55	0,00199	0,419	—	—	23
1980	5,14	0,80	0,93	1,40	2,01	0,00259	0,442	—	—	28
1980	4,55	0,75	0,90	1,05	1,85	0,00229	0,486	—	—	29
2065	4,02	0,57	0,83	1,18	1,44	0,00195	0,576	—	—	—
2120	4,89	0,79	1,00	1,40	1,70	0,00230	0,588	—	—	20
2160	4,94	0,63	0,97	1,35	1,99	0,00229	0,487	14,49	2,954	—
2195	4,58	0,58	0,84	1,15	2,01	0,00208	0,417	13,70	2,991	5
2230	5,17	0,81	1,07	1,49	1,80	0,00231	0,594	—	—	27
2250	5,25	0,90	1,08	1,15	2,12	0,00233	0,504	13,60	2,590	22
2300	5,96	0,90	1,10	1,40	2,56	0,00253	0,429	15,50	2,601	18
2340	5,02	0,80	1,12	1,35	1,75	0,00201	0,640	13,60	2,709	36
2400	4,37	0,69	0,75	0,93	2,00	0,00199	0,375	13,30	3,043	—
2450	6,47	1,00	1,27	1,45	2,75	0,00264	0,461	—	—	19
2980	9,88	1,98	1,95	2,05	3,90	0,00331	0,500	—	—	21

Tabelle II.

Durchschnittliches Gewicht des Herzens und seiner Theile.

Körpergewicht g	Herzgewicht g	Vorhöfe g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Linker Ventrikel g	Proportionalgewicht	R : L
1300—1399	3,07	0,50	0,55	0,62	1,40	0,00225	0,392
1400—1499	3,46	0,53	0,64	0,77	1,53	0,00287	0,405
1500—1599	3,38	0,49	0,65	0,80	1,48	0,00245	0,442
1600—1699	4,16	0,61	0,76	1,08	1,71	0,00280	0,464
1700—1799	4,19	0,70	0,85	1,03	1,81	0,00246	0,470
1800—1899	4,60	0,70	0,88	1,23	1,89	0,00248	0,504
1900—1999	4,72	0,70	0,87	1,18	1,99	0,00241	0,489

(Fortsetzung von Tabelle II.)

Körpergewicht g	Herzgewicht g	Vorhöfe g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Linker Ventrikel g	Proportionalgewicht	R : L
2000—2099	4,02	0,57	0,83	1,10	1,44	0,00195	0,576
2100—2199	4,80	0,67	0,94	1,30	1,90	0,00222	0,497
2200—2299	5,21	0,86	1,08	1,32	1,96	0,00232	0,549
2300—2399	5,49	0,85	1,11	1,38	2,16	0,00227	0,535
2400—2499	5,37	0,85	1,01	1,19	2,38	0,00232	0,418
2500—2899	—	—	—	—	—	—	—
2900—2999	9,88	1,98	1,95	2,05	3,90	0,00331	0,500
Gesammtdurchschnitt (1919)	4,566	0,703	0,877	1,121	1,562	0,00238	0,497

Tabelle IV. Höhe des arteriellen Druckes

Nr. des Versuchs	Bauchmassage		Erstickung		sensible Reizung		Allmähliche Stenosirung der Aorta thorac.										Vollständige Compression							
	vorher	während	vorher	während	vorher	während	vorher	während									vorher	höchste Steigerung	(Differenz)	nach 5′	10′	15′	20′	25′
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72	158	(86)	144	138	136	126	112
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	84	172	(88)	166	156	132	110	116
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94	172	(78)	146	126	112	108	106
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	96	178	(82)	146	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	130	178	(48)	160	8†	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	58	184	(126)	132	112	78	56	44
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94	172	(78)	128	122	132	62	—
15	—	—	—	—	—	—	92	146	142	118	120	144	140	140	136	152	92	150	(58)	114	106	96	94	88
16	—	—	—	—	—	—	86	96	—	—	—	—	—	—	—	—	86	154	(68)	154	138	138	132	132
17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60	184	(124)	156	148	126	112	—
18	84	128	88	152	98	132	92	100	106	146	140	—	—	—	—	—	86	182	(96)	172	146	138	128	120
19	80	150	76	160	98	154	90	100	102	100	96	100	110	124	144	—	94	164	(70)	140	136	150	144	130
20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	102	180	(78)	180	4†	—	—	—
21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	82	154	(72)	128	124	114	106	—
22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	98	150	(52)	132	124	114	114	108
23	130	154	128	144	128	154	128	142	142	154	—	—	—	—	—	—	120	154	(34)	122	118	110	100	100
24	118	146	116	156	120	160	112	142	162	—	—	—	—	—	—	—	82	176	(94)	136	126	116	114	108

Tabelle III.

Gewicht des Herzens und seiner Theile bei Insufficienz der Aortenklappen.

Körpergewicht g	Herzgewicht g	Vorhöfe g	Rechter Ventrikel g	Septum g	Linker Ventrikel g	Proportionalgewicht	R : L	Nieren	Nieren / Herz	Nummer des Versuchs	Dauer der Insufficienz
2310	6,95	0,84	1,00	1,26	3,85	0,00300	0,259	13,10	1,885	8	118 Tage
1560	5,00	0,47	0,77	0,98	2,78	0,00320	0,276	10,20	2,040	9	114 „
2100	5,60	0,59	0,86	1,19	2,90	0,00266	0,296	14,40	2,571	10	113 „
2085	5,67	0,53	0,93	1,46	2,75	0,00271	0,338	12,10	2,116	11	108 „
1950	5,48	0,76	0,84	0,94	2,94	0,00281	0,285	15,10	2,750	12	101 „
2180	6,97	0,70	1,15	1,37	3,75	0,00319	0,306	—	—	31	95 „
1740	9,18	0,95	1,12	2,15	4,96	0,00527	0,225	12,20	1,339	32	126 „
2010	8,13	0,95	1,13	1,75	4,30	0,00404	0,262	13,70	1,685	33	128 „
2270	9,45	1,00	1,10	1,85	5,50	0,00416	0,200	13,60	1,439	34	125 „
2050	4,49	0,45	0,70	1,05	2,30	0,00219	0,304	10,20	2,272	35	126 „
1595	6,65	0,70	0,85	1,65	4,30	0,00417	0,197	10,10	1,519	spontan gestorb.	124 „

in den Versuchen an gesunden Kaninchen.

der Aorta thorac. nach 30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′	Aorta wieder frei nach 5′	10′	15′	20′	Bauchmassage: höchste Steigerung	(Differenz)	Compression der Aorta thorac.: höchste Steigerung	(Differenz)	Compression der Aorta und Bauchmassage: höchste Steigerung	(Differenz)	Bemerkungen	Beschaffenheit des Herzens (nach dem Gewicht)
—	—	—	—	—	—	—	36	62	—	—	—	—	130	(68)	—	—	—	Herz schwach, linker Ventr. schwach.
120	112	104	96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz schwach, linker Ventr. schwach.
108	—	—	—	—	—	—	64	84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz mittel, linker Ventrikel mittel.
—	86	62	52	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Rechte Carotis abgeklemmt	Herz schwach, linker Ventr. schwach.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Rechte Carotis abgeklemmt	Herz schwach, linker Ventr. kräftig.
38	—	—	—	—	—	—	26	34	44	—	—	—	46	(2)	—	—	Rechte Carotis früher unterbund.	Herz schwach, linker Ventr. mittel.
—	—	—	—	—	—	—	60	50	—	—	—	—	—	—	—	—	Rechte Carotis früher unterbund.	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
84	82	80	80	76	72	72	30	—	—	—	30	(6)	—	—	—	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
132	132	132	132	132	132	132	12	12	—	—	44	(32)	84	(72)	—	—	Rechte Carotis abgeklemmt	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Rechte Carotis abgeklemmt.	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
116	112	108	106	102	98	96	1	—	—	—	28	(27)	29	(28)	110	(106)	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
122	120	118	120	116	110	112	10	8	—	—	32	(24)	40	(32)	84	(76)	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel schwach.
68	62	48	50	48	48	54	2	—	—	—	20	(18)	16	(14)	30	(28)	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
106	104	102	102	102	98	98	10	—	—	—	14	(4)	66	(50)	—	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
94	88	90	86	78	52	58	4	—	—	—	10	(6)	—	—	8	(4)	Rechte Carotis abgeklemmt	Herz schwach, linker Ventr. schwach.
104	100	94	94	94	92	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Rechte Carotis abgeklemmt.	Herz schwach, linker Ventr. mittel.

Tabelle V. Höhe des arteriellen Druckes in den Versuchen

Nr. des Versuchs	Bauch-massage		Erstickung		sensible Reizung		Allmähliche Stenosirung der Aorta thorac.										Vorüber-gehende Compression der Aorta thorac.			Aorta wieder frei		Voll-		
	vorher	während	vorher	während	vorher	während	vorher	während									vorher	höchste Steigerung	(Differenz)	nach 5′	nach 10′	vorher	höchste Steigerung	(Differenz)
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	118	156	(38)
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94	154	(60)
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62	122	(60)
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	114	158	(44)	—	—	122	136	(14)
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	108	132	(24)	98	—	98	108	(10)
31	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
32	64	108	74	80	68	112	76	82	100	98	96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62	102	(40)
33	92	112	80	120	80	136	90	96	102	116	132	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	74	132	(58)
34	94	106	80	96	82	94	86	86	94	94	90	90	90	—	—	—	—	—	—	—	—	90	100	(10)
35	96	116	90	112	90	130	86	104	98	108	118	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90	118	(28)

Tabelle VIa. Höhe des arteriellen Druckes in den Versuchen

Nr. des Versuchs	Bauch-massage		Erstickung		sensible Reizung		Allmähliche Stenosirung der Aorta thorac.										Vorüber-gehende Compression der Aorta thorac.			Aorta wieder frei		Voll-		
	vorher	während	vorher	während	vorher	während	vorher	während									vorher	höchste Steigerung	Differenz)	nach 5′	nach 10′	vorher	höchste Steigerung	(Differenz)
14	—	—	—	—	—	—	86	104	112	110	114	112	108	106	—	—	—	—	—	—	—	86	116	(30
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	80	158	(78)
26	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86	106	(20)
27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68	130	(62)
28	104	110	92	132	120	138	102	108	126	122	144	134	136	134	—	—	—	—	—	—	—	96	140	(46)
29	96	116	100	142	116	136	118	124	124	140	136	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	102	136	(34)
30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90	136	(46)	30	50	50	116	(66)
36	134	150	122	150	122	148	116	132	128	124	126	156	124	132	134	158	—	—	—	—	—	126	158	(32)

Tabelle VIb. Beispiel eines Versuches an einem gesunden

13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88	116	(28)

an Kaninchen mit alter Insufficienz der Aortenklappen.

ständige Compression der Aorta thorac.												Aorta wieder frei				Bauchmassage		Compression der Aorta thorac.		Compression der Aorta und Bauchmassage		Bemerkungen
nach												nach				höchste Steigerung	(Differenz)	höchste Steigerung	(Differenz)	höchste Steigerung	(Differenz)	
5′	10′	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′	5′	10′	15′	20′							
108	94	118	104	82	102	68	88	66	48	88	74	26	12	—	—	—	—	33	(21)	82	(70)	mässige Insufficienz der Aortenklappen
52	72	62	82	84	—	58	72	78	80	70	34	—	—	—	—	—	—	—	—	4	(4)	
108	92	80	80	74	68	62	58	—	56	44	42	6	10	—	—	—	—	34	(24)	52	(42)	
108	102	96	86	84	—	74	70	64	60	54	52	46	46	—	—	—	—	60	(14)	68	(22)	
—	106	98	94	88	86	84	82	80	80	—	76	2	—	—	—	20	(18)	—	—	18	(16)	
—	118	104	100	98	98	98	92	86	84	80	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	starke Insufficienz der Aortenklappen
94	92	88	88	86	80	78	72	64	56	52	48	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
82	80	106	102	98	92	92	90	84	76	78	76	4	—	—	—	22	(18)	80	(76)	—	—	
90	† nach Bauchmassage		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
118	106	28	—	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	mässige Insuff. d. Aortenklapp.

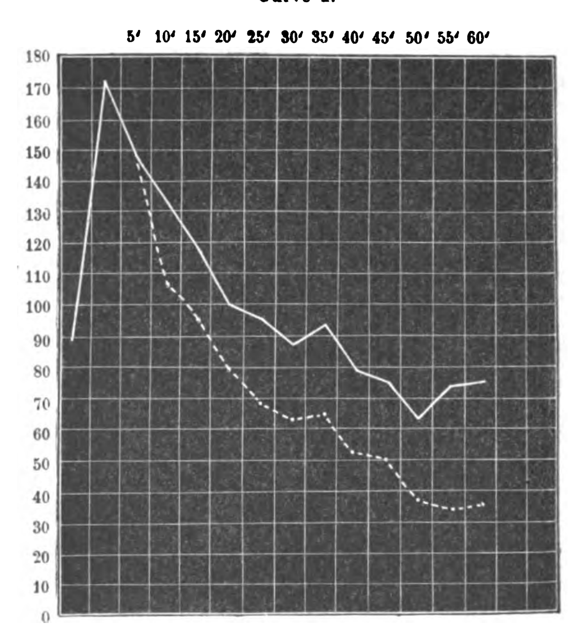
an Kaninchen mit frischer Insufficienz der Aortenklappen.

ständige Compression der Aorta thorac.												Aorta wieder frei				Bauchmassage		Compression der Aorta thorac.		Compression der Aorta und Bauchmassage		Bemerkungen
nach												nach				höchste Steigerung	(Differenz)	höchste Steigerung	(Differenz)	höchste Steigerung	(Differenz)	
5′	10′	15′	20′	25′	30′	35′	40′	45′	50′	55′	60′	5′	10′	15′	20′							
92	76	72	64	64	62	60	52	50	44	6†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz mittel, linker Ventrikel kräftig.
138	80	78	88	58	64	58	50	52	50	48	50	2	2	—	—	24	(22)	62	(60)	82	(80)	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
106	6†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
114	82	106	0†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz mittel, linker Ventrikel mittel.
126	112	108	114	106	104	104	86	60	66	78	86	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel kräftig.
128	122	114	112	110	106	106	102	102	104	104	102	0	—	—	—	18	(18)	—	—	56 † Erstick.	(56)	Herz mittel, linker Ventrikel mittel.
116	104	86	76	76	88	90	88	84	82	78	72	†	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz schwach, link. Ventrikel mittel.
158	148	122 †	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Herz schwach, link. Ventrikel schwach.

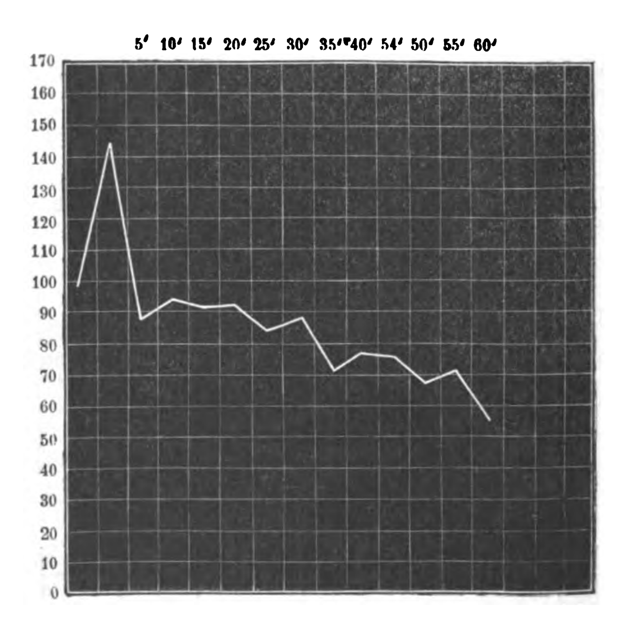
Kaninchen nach starker mechanischer Läsion des Herzens.

24	18	20	80	86	88	86	84	84	82	82	80	5	—	—	—	—	—	14	(9)	—	—	Herz kräftig, linker Ventrikel mittel.

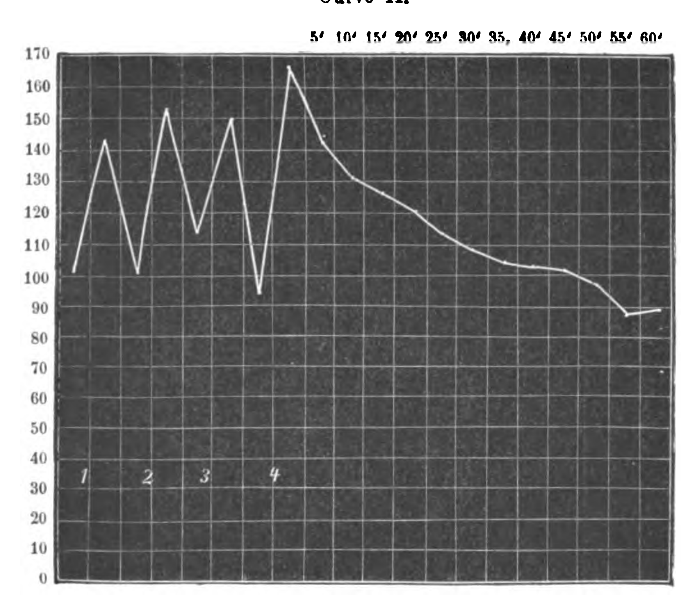
Curve I.



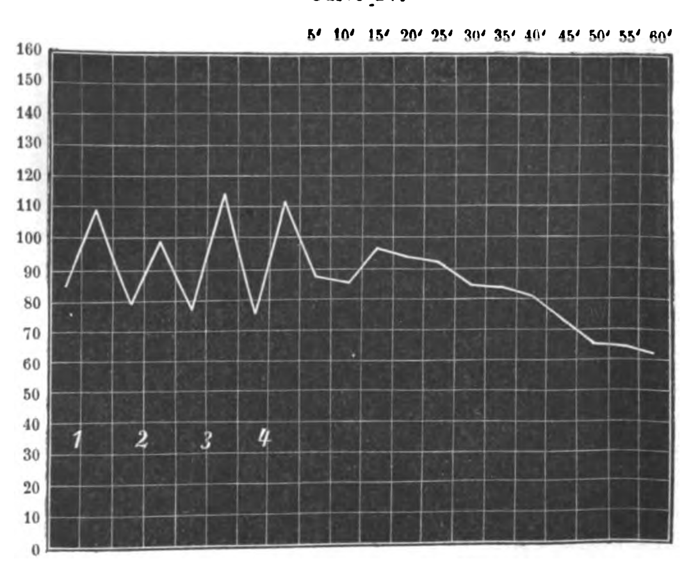
Curve III.



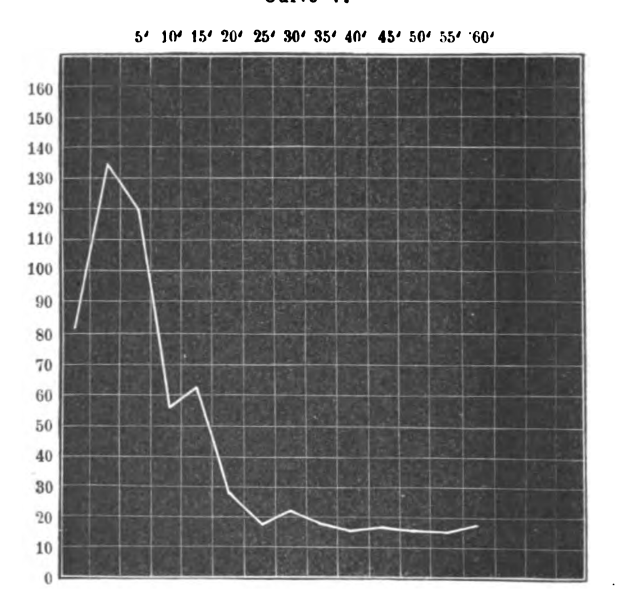
Curve II.



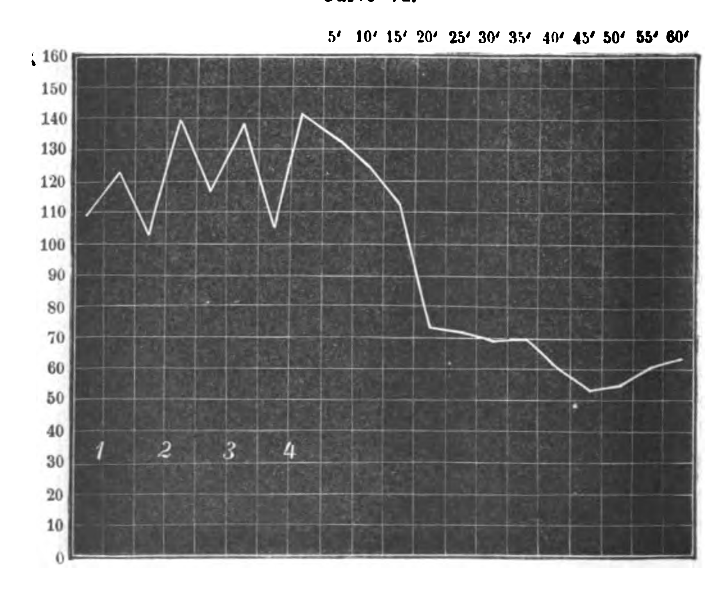
Curve IV.



Curve V.



Curve VI.



X.

Aus dem physiologischen Laboratorium von weil. Prof. F. Miescher an der Universität in Basel.

Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf die Beschaffenheit des Blutes.

Von

F. Egger, J. Karcher, F. Miescher, F. Suter und E. Veillon.

1. Der Fleischl-Miescher'sche Hämometer und die Prüfung seiner Leistungsfähigkeit.

Von

Emmanuel Veillon.

(Mit 5 Abbildungen.)

Das grosse Bedürfniss nach einem einfachen und zugleich genauen Verfahren zur klinischen Blutfarbstoffbestimmung giebt uns eine Erklärung für die grosse Anzahl von Methoden, welche zu diesem Zwecke schon empfohlen worden sind.[1])

Wenn auch unter dieser grossen Zahl — es mögen bis jetzt mehr als 22 sein — einige wenige sich befinden, welche zweifellos genaue Resultate geben, so haftet denselben doch gewöhnlich der Uebelstand an, dass sie für klinische Zwecke zu complicirt sind oder doch kostspielige Apparate erfordern — welche ihrer Verallgemeinerung im Wege stehen.[2]) Von den einfacheren, dem praktischen

1) Eine sehr ausführliche und kritische Zusammenstellung der Methoden zur Blutfarbstoffbestimmung findet sich bei Eugène Lambling: Des procédés de dosage de l'hémoglobine. Diss. Nancy. 1882. Ferner verweisen wir noch auf: L. Malassez: Sur les diverses méthodes de dosage de l'hémoglobine. Arch. de Physiologie 1877. R. v. Limbeck: Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes. 2. Aufl. 1896.

2) Von sämmtlichen Methoden sind unstreitig die spektrophotometrischen die genauesten, und unter ihnen nimmt diejenige von Hüfner unbedingt die erste Stelle ein. Auch die neuere Hoppe-Seyler'sche Methode (Zschr. f. physiol. Chemie XVI) hat sich unseres Wissens nirgends als alltägliche eingebürgert.

Arzte leicht zugänglichen Methoden, welche sämmtlich colorimetrische sind, sind aber die meisten so mangelhaft, dass eine genaue Blutuntersuchung mit ihrer Hülfe kaum möglich ist. —

Die Hauptschwierigkeit bei der Construction aller zu diesen Methoden gehörenden Apparate bildete die Herstellung eines passenden Vergleichsobjectes. Als zweckmässigstes Vergleichsobject ist wohl eine Blut- oder Hämoglobinlösung von bekanntem Gehalte zu betrachten (Methoden von Hoppe-Seyler, Worm-Müller, Jolyet et Laffont, Preyer u. Lesser). Leider hat aber eine solche Lösung den Uebelstand geringer Haltbarkeit. Dies ist auch der Grund, warum eine ganze Anzahl von Forschern sich bemüht hat, andere Vergleichsobjecte als Blut- oder Hämoglobinlösungen herzustellen.

Eine Substanz, welche diese Aufgabe anscheinend in befriedigender Weise erfüllt, ist das Pikrocarmin, dessen Lösungen sich in ihrer Nüance sehr derjenigen von Hämoglobinlösungen nähern (Methoden von Quincke, Malassez, Gowers); nur tritt hier wieder, wenn auch viel später und in viel geringerem Maasse, der Uebelstand der Veränderlichkeit hervor. In der That ändern sich die Pikrocarminlösungen nach den Angaben von Quincke[1]), Lambling (l. c.), Stierlin[2]), Hoppe-Seyler[3]) u. A. mit der Zeit meistens derart, dass eine genaue Vergleichung nicht mehr möglich ist. (Auch wir haben einige Gowers'sche Hämoglobinometer gesehen, welche nach einigen Jahren vollständig unbrauchbar geworden waren.) — Es war deshalb als ein wirklicher Fortschritt zu begrüssen, dass v. Fleischl[4]) in seinem Hämometer als Vergleichsobject gefärbtes Glas einführte — umso mehr als die Nuance seines sogenannten „Goldpurpur-Glases" mit Blutlösungen mindestens ebensogut übereinstimmte als diejenige des Pikrocarmins, und diesem Umstande der unbedingten Unveränderlichkeit ist es wohl zuzuschreiben, dass der Fleischl'sche Hämometer sich in klinischen Kreisen in Bälde so viele Freunde erworben, und dass die Fleischl'sche Methode so grosse Verbreitung gefunden hat.

Wenn auch die Einführung des gefärbten Glases in der klinischen Blutuntersuchung als ein grosser Fortschritt zu betrachten

1) Ein Apparat zur Blutfarbstoffbestimmung. Berl. klin. Wochenschr. 1878.

2) Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmung bei Kindern. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. Bd. XLV.

3) Verbesserte Methode d. colorim. Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes. Zschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVI.

4) Regeln f. d. Gebr. des Hämometers. Medic. Jahrbücher. 1886.

ist, so muss doch die hämometrische Methode von Fleischl in ihrer ursprünglichen, von ihrem Erfinder angegebenen Form als eine unfertige und sehr verbesserungsfähige angesehen werden.

Den Fleischl'schen Apparat in seiner ursprünglichen Form dürfen wir wohl als bekannt voraussetzen und uns somit eine Beschreibung desselben ersparen: wir möchten hier nur auf einige Punkte hinweisen, welche unserer Ansicht nach die Leistungsfähigkeit des Instrumentes mehr oder weniger beeinträchtigen.

Vor Allem sind die kleinen Capillarpipetten zur Entnahme einer gewissen Blutmenge als unzweckmässig zu bezeichnen: es gelingt nur schwer und nach grosser Uebung, dieselben richtig zu füllen, ohne dass die Blutsäule an dem einen oder anderen Ende mit einem concaven oder convexen Meniscus endet: die Blutsäule ist also nicht in allen Fällen gleich hoch, was zu ziemlich beträchtlichen Fehlern Veranlassung geben kann. — Es ist ferner fast unmöglich, den Inhalt solcher Capillarröhrchen genau zu bestimmen: eine Calibrirung mit Quecksilber auf der Wage ist wegen ihrer Weite kaum ausführbar — das Quecksilber würde sogleich wieder herausfliessen; und eine Calibrirung durch mikrometrische Messung unter dem Mikroskope ist unsicher, denn die Weite des Röhrchens ist offenbar nicht immer überall dieselbe: für diesen letzten Punkt ist man hier also einzig und allein auf die Zuverlässigkeit des Fabrikanten angewiesen.

Ferner ist es schwierig, mit dem Inhalte des Capillarröhrchens innerhalb des Mischgefässes eine homogene Mischung herzustellen: trotz sorgfältigen Umrührens hat man oft in den Ecken der Kammer grössere Mengen von Farbstoff als in der Mitte; es geschieht namentlich oft, dass wenn über die sorgfältig umgerührte Blutmischung die letzten Tropfen reinen Wassers geschichtet werden — dieses neu hinzukommende Wasser die Blutlösung etwas aufwirbelt, wodurch wiederum mehr oder weniger starke Intensitätsunterschiede entstehen. Auch die Klarheit der Lösung leidet oft durch feine Gerinnsel, welche während der Blutentnahme an den scharfen Enden der Capillarröhrchen sehr rasch entstehen.

Ein Hauptfehler, der dem Fleischl'schen Hämometer des weiteren noch anhaftet, liegt in der Art und Weise seiner Graduirung. Ganz abgesehen davon, dass diese Graduirung uns nur relative Hämoglobinwerthe angiebt, so ist namentlich der Ausgangspunkt derselben unzuverlässig. Es basirt die Scala des Hämometers bekanntlich auf der hämometrischen Bestimmung von normalem Blute eines gesunden Menschen: der erhaltene Werth wird = 100 gesetzt, und die Richtigkeit der ganzen übrigen Scala hängt von der Genauigkeit

ab, mit welcher dieser Werth bestimmt wurde; nun ist aber der Hämoglobingehalt von „normalem Blute“ eine innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankende Grösse, und ferner sind die hämometrischen Bestimmungen in der Gegend der Zahl 100, wie wir später noch sehen werden, sehr unsicher. Es giebt uns also die Scala nur relative Hämgolobinwerthe, welche nur insofern mit einander verglichen werden können, als sie entweder am gleichen Instrumente — oder an verschiedenen mit dem gleichen Blute calibrirten Instrumenten gewonnen wurden. — Irgend welche Garantie für die Vergleichbarkeit von Zahlen, die an verschiedenen Hämometern abgelesen wurden, ist sonst nicht vorhanden.

Schliesslich mag noch der Hauptfehler hervorgehoben werden, dass die zur Vergleichung gelangenden Gesichtsfelder beim Fleischl'schen Hämometer viel zu breit sind, eine Thatsache, auf welche übrigens v. Fleischl selbst schon hinwies. Innerhalb der Breite der Gesichtsfelder macht sich nämlich über der Kammerhälfte, welche über dem Glaskeil steht, zwischen rechts und links ein deutlicher Helligkeitsunterschied bemerkbar, während die Farbe des anderen Gesichtsfeldes, welches der Blutlösung entspricht, mehr homogen ist oder sein soll. Das beobachtende Auge ist also im Zweifel, an welcher Stelle des ganzen Gesichtsfeldes — ob rechts oder links oder in der Mitte — es durch Verschiebung des Glaskeiles Farbengleichheit erzielen soll.

Es setzen nun diese Mängel die Leistungsfähigkeit der Methode sehr herab, wie wir uns vor einigen Jahren bei Anlass von Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf die Blutzusammensetzung genügend haben überzeugen können. Diese unter Miescher's Leitung vorgenommenen Untersuchungen, welche ohne Zuhülfenahme eines zuverlässigen Hämometers sich als vollständig werthlos erwiesen haben, veranlassten ihn, zu versuchen, ob durch zweckmässige Verbesserungen die Leistungsfähigkeit des von ihm im Princip für gut befundenen Fleischl'schen Hämometers nicht noch bedeutend zu erhöhen sei.

Der neue Fleischl-Miescher'sche Hämometer und seine Anwendung.

Ein wesentlicher Punkt, auf welchen Miescher bei der Verbesserung des Hämometers seine Aufmerksamkeit richtete, war die Beschaffung von absolut reinem und zweckentsprechend gefärbtem Glase: es sollten nur Gläser zur Verwendung kommen, welche bei passender Beleuchtung mit frisch bereiteten Blutlösungen eine vollkommen identische Nüance zeigten (was, wie wir uns selbst haben

überzeugen können, bis jetzt leider nicht immer der Fall war), und ferner sollten sie möglichst rein und durchsichtig, von feinen Bläschen und Strichen frei sein. Solche Unreinheiten des Glases bedingen nämlich oft wesentliche Störungen in den Ablesungen: sie werden vom Beobachter als Merkzeichen unwillkürlich festgehalten und hindern, indem sie im Gesichtsfelde immer wieder sichtbar werden, eine vorurtheilslose Einstellung, welche ja nur durch Farbenvergleichung geschehen soll. Durch lange Zeit fortgesetzte sehr dankenswerthe Versuche von H. Carl Reichert in Wien ist es nun gelungen, eine Qualität von Goldpurpurglas herzustellen, welche sowohl in Bezug auf Nüance, sowie auf Reinheit des Glases den weitgehendsten Anforderungen entsprechen dürfte.

Das Mangelhafte der Blutentnahme mittelst der kleinen Capillarröhrchen bestimmte Miescher, dieselben durch eine andere zweckmässigere zu ersetzen. — Zu seinem Apparate hatte Fleischl für die Vergleichung eine bestimmte, in allen Fällen gleiche Menge Blutes genommen: diese Blutmenge wurde in Wasser gelöst ohne Rücksicht auf die dazu erforderliche Menge des Menstruums. Da die Menge des Blutes immer die gleiche war und immer in ihrer Totalität untersucht wurde, so kam die Höhe der zu vergleichenden gefärbten Schicht nicht in Betracht, denn die absolute Färbekraft blieb die gleiche, gleichviel ob das Blut in einem oder nur in einem halben Kubikcentimeter Wasser gelöst wurde. Der Hauptfehler dabei ist aber, dass die von Fleischl construirten Capillaren, wie wir gesehen haben, nicht gestatten, stets gleiche Mengen Blut zu gewinnen, und wenn auch die Differenzen an sich geringe sind, so genügen sie doch, um wesentliche Abweichungen in den Resultaten zu bedingen. Diese Entnahme einer bestimmten immer gleichen Menge wäre nun mit Hülfe einer richtig calibrirten Capillarpipette — ähnlich derjenigen des Gowers'schen Instrumentes, ohne grosse Schwierigkeiten zu bewerkstelligen; dabei würde aber der bereits erwähnte Nachtheil der ungleichmässigen Mischung in der Kammer weiter bestehen. Deshalb zog es Miescher vor, die Lösung und Verdünnung des Blutes sofort in einem Melangeur, also ausserhalb der Kammer vorzunehmen und dann, als Grundlage der weiteren Beobachtung, nicht mehr die stets gleichbleibende Menge, sondern eine bekannte Concentration zu nehmen. Diese beliebig zu variirende, aber bekannte Concentration gewährte noch den wesentlichen Vortheil, dass die Untersuchung über beliebigen Stellen des Keiles geschehen konnte und nicht immer auf enge Bezirke desselben beschränkt blieb.

Der von Miescher zum Zwecke der Blutentnahme und Verdünnung construirte Melangeur ist ein etwas grösseres Modell seiner verbesserten Mischpipette zur Blutkörperchenzählung.[1]) Die Verbesserungen, welche Miescher an dem ursprünglich von Potain herrührenden Melangeur angebracht hat, sind in Kürze folgende:

An der Messcapillare sind blos 3 Haupttheilstriche angebracht, welche den Verdünnungen $^1/_{200}$, $^1/_{300}$ und $^1/_{400}$ entsprechen. Zur Vermeidung von ziemlich bedeutenden Ungenauigkeiten, welche infolge der Parallaxe an der dickwandigen Capillare bei der Einstellung der Blutsäule entstehen, sind diese Hauptstriche als Ringmarken auf ca. $^3/_4$ des Umfanges der Capillare verlängert, so dass sie beiderseits bis fast an den Milchglasstreifen reichen. Mittelst dieser Ringmarken ist die Einstellung der Blutsäule eine wesentlich genauere, wenn man dafür Sorge trägt, dass das Ende derselben mit den einander gegenüberliegenden Enden der Ringmarke zur Deckung gebracht werde. Es geschieht nun aber oft, besonders bei mangelhafter Uebung, dass es beim ersten Versuch nicht gelingt, die Blutsäule auf den Hauptstrich rasch genug einzustellen. In solchen Fällen müsste man sich also mit einer mangelhaften Einstellung, d. h. einer fehlerhaften Verdünnung begnügen, wenn man nicht Gefahr laufen wollte, dass das Blut in der Capillare gerönne, was bekanntlich grosse Unannehmlichkeiten verursacht. Dieser Eventualität zu begegnen, hat nun Miescher ober- und unterhalb der Hauptstriche noch einige kleinere Hülfsstriche anbringen lassen, welche jeweils genau dem hundertsten Theil der ganzen Capillare entsprechen. Falls es nun nicht rasch genug gelingt, die Blutsäule exact auf einen Hauptstrich einzustellen, so geben diese Hülfsstriche ein Plus oder Minus mit Sicherheit an, welche Abweichung sich dann leicht in Rechnung ziehen lässt. — Der frühere Melangeur war an seiner unteren Spitze matt geschliffen, was bei der Füllung der Capillare die Controle unmöglich machte, ob die Blutsäule wirklich bis zur Spitze reichte oder sich bei der Manipulation der Einstellung etwa retrahirt hätte: diese Controle wurde dadurch leicht ermöglicht, dass diese Spitze polirt wurde. — Ein weiterer Vortheil des neuen Melangeurs ist ferner das weite Ansatzrohr, welches dadurch, dass beim Ausblasen der Flüssigkeit (wobei nicht das Ansatzrohr, sondern die Capillare in den Mund genommen wird) unnützer Widerstand vermieden wird, die ganze

1) Ueber die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes und Bemerkungen über eine verbesserte Form der Mischpipette und ihren Einfluss auf die Genauigkeit der Blutkörperzählung. Corresp.-Bl. f. Schw. Aerzte. 1893.

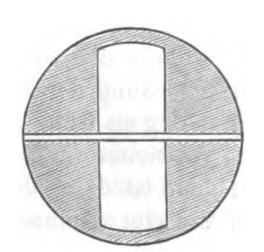


Handhabung und namentlich die Reinigung wesentlich erleichtert. — Die grosse Zahl von Controlversuchen, die wir theils als Blutkörperchenzählungen, theils als hämometrische Bestimmungen mit dem neuen Melangeur angestellt haben, hat uns von dem wirklichen Werth der von Miescher angebrachten Verbesserungen zur Genüge überzeugt.

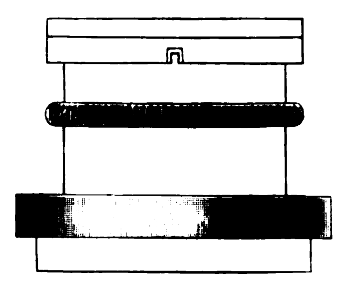
Da nun bei der neuen Methode, die Concentration also eine bekannte Grösse ist, so braucht nicht wie bei der alten Methode die Totalität der Blutlösung zur Untersuchung zu gelangen, sondern es genügt nur ein Theil derselben, vorausgesetzt, dass die Dicke der Flüssigkeitsschicht, in welcher die Untersuchung geschieht, bekannt sei. Somit ist auch die ganze Procedur einer Spülung des Melangeurs — ähnlich wie die Spülung der Capillarröhrchen im alten Hämometer — erspart.

Um nun der Forderung zu genügen, die Blutlösung unter einer bekannten Schichtendicke untersuchen zu können, musste die Kammer des Fleischl'schen Hämometers gänzlich umgestaltet werden.

An die Stelle des Hohlcylinders, der die alte Kammer darstellte, trat im neuen Apparate ein massiver Messingcylinder, in dessen Dicke parallel zu seiner Axe ein Kammerlumen von nur 7 auf 18 mm ausgehöhlt wurde. Dieses Kammerlumen ist durch eine schmale Zwischen-



Obere Fläche der Kammer.



Ansicht der Kammer von der Seite, mit Deckelglas und Blende.

wand in zwei gleiche Hälften getheilt; die Zwischenwand ragt über der oberen ebenen Fläche des Cylinders ca. 1 mm heraus und ist daselbst beiderseits bis zur Peripherie verlängert (s. obenstehende vergrösserte Figuren). Die untere Fläche des Cylinders ist eben abgeschliffen und erhält als Boden eine runde, planparallele Glasplatte, welche mittelst eines anschraubbaren Messingringes fest angedrückt wird. Auf die obere Fläche der Kammer passt ein rundes, im Durchmesser etwas grösseres, planparalleles Deckglas, welches an seiner unteren Fläche zur Aufnahme des überragenden Theiles der Zwischen-

wand eine schmale diametrale Rinne trägt. Auf dieses Deckglas wird ein einfaches Diaphragma aufgelegt, welches aus einer runden Metallplatte besteht von gleicher Dimension wie das Deckglas; dieselbe ist mit einer rechteckigen Oeffnung versehen, welche das Lumen der darunter befindlichen Kammer nur theilweise freilässt: die Breite dieser Oeffnung darf nämlich nur so viel betragen, dass das Auge, welches für eine bequeme Bestimmung ca. 20—25 cm senkrecht über der Kammer steht, von den inneren Wänden der Kammer nichts sehen kann, sondern es sieht nur eine scharfbegrenzte rechteckige und durch die Zwischenwand in zwei gleiche Hälften getheilte helle Fläche. Es werden durch diese Blende unliebsame störende Reflexe von Seiten der inneren Kammerwände vermieden.

Diese Kammer passt nun auf die kreisförmige Oeffnung des Tisches des Hämometers, und zwar wie beim alten Instrumente so, dass die Zwischenwand von oben betrachtet genau mit der vorderen Kante des Glaskeiles in einer senkrechten Ebene steht.

Füllt man nun diese Kammer in einer ihrer Hälften mit Flüssigkeit, so hat man eine oben und unten durch eine durchsichtige Ebene begrenzte Flüssigkeitssäule, deren Höhe von der Höhe des Cylinders abhängt, also genau gemessen werden kann. Es wäre somit mit dieser neuen Kammer der Forderung einer bekannten Dicke der zu untersuchenden Flüssigkeitsschicht Genüge geleistet.

Diese Modificationen der neuen Kammer bieten aber noch einige weitere Vortheile vor der alten Construction: durch die bedeutende Verkleinerung des Rauminhaltes sind zur Beschickung der Kammer viel kleinere Mengen von Blutlösung nöthig als früher; ferner sind durch das Deckglas störende Reflexe von Seiten der Menisken an der Oberfläche der Flüssigkeit vermieden; dann ist durch die überragende Zwischenwand das Ueberfliessen von einer Kammerhälfte in die andere unmöglich geworden, und schliesslich ist durch die Blende das Gesichtsfeld dermaassen eingeschränkt, dass in der Kammerhälfte, welche über dem Glaskeil steht, zwischen rechts und links kein Intensitätsunterschied mehr bemerkt werden kann.

Ausser in seiner Pipette und in seiner Kammer ist der Fleischl-sche Hämometer nur noch wenig modificirt worden.

Um bei der Einstellung des Glaskeiles unliebsame Erschütterungen des ganzen Apparates möglichst zu verhindern, wurde der gusseiserne Fuss etwas massiver construirt: durch diese Erschütterungen verschob sich oft das Deckglas, das auf der Kammer nur lose aufgelegt ist, dermaassen, dass Luftblasen sich darunter ansammelten: das Präparat war somit verloren, und die ganze Procedur der Blutentnahme

musste von Neuem wieder beginnen. Ferner wurde der Tisch rechts und links um einige Centimeter verbreitert, so dass der Keilrahmen, der sich darunter bewegt, innerhalb der wichtigsten Grenzen vollständig von ihm verdeckt bleibt. Wie wir uns immer wieder überzeugt haben, trägt dies wesentlich dazu bei, die Untersuchungen zu möglichst objectiven zu gestalten. Bei der Einstellung des Keiles kann sich das Auge, welches weder links, noch rechts vom Keilrahmen etwas sehen kann, nur nach der Vergleichung der Helligkeitsunterschiede in den Gesichtsfeldern richten. Es ist somit eine ähnliche Fehlerquelle beseitigt, wie diejenige, welche die schon citirten Unreinheiten im Glaskeile bedingen.

Die auf dem Keilrahmen angebrachte Scala hat aus Gründen, die wir später noch erörtern wollen, keine Aenderung erfahren; da ihre Eintheilung aber jeweils nur von 5 zu 5 Theilstrichen geht, so ist zum genauen Ablesen der einzelnen nicht aufgezeichneten Theilstriche am vorderen Rande der Ableseöffnung des Tisches eine kleine Hülfsscala angebracht, welche beiderseits des Hauptstriches 5 Einzel-Theilstriche umfasst: diese unbewegliche Hülfsscala erspart also eine Graduirung des ganzen Keilrahmens in einzelne Theilstriche. —

Die als Reflector dienende Gypsplatte ist die Gleiche wie am alten Instrument.

Was nun die Handhabung des verbesserten Hämometers betrifft, so wäre hierüber Folgendes zu sagen:

Die Untersuchungen geschehen bei Lampen- oder Gaslicht (Argand-Brenner — nicht Auerlicht) entweder Nachts — oder in einem Dunkelzimmer. Der Apparat wird auf einem Tisch von passender Höhe direct der Lichtquelle in mässiger Entfernung gegenüber aufgestellt und der Reflector so gedreht, dass das ganze Gesichtsfeld gleichmässig beleuchtet erscheint. Man thut nun gut, den Rest der Lichtstrahlen durch einen grossen Cartonschirm oder am besten noch durch einen Mikroskopirkasten möglichst abzuhalten: Auf alle Fälle aber sollte der Tisch des Instrumentes und die Augen des Beobachters den directen Lichtstrahlen nicht ausgesetzt sein. Eine innen geschwärzte, ca. 25 cm lange Pappröhre, wie sie Laker vorgeschlagen hat[1]), leistet für kürzere Untersuchungen auch gute Dienste; nur sollte dieselbe nach unserer Ansicht so weit sein, dass man bequem mit beiden Augen zugleich hineinsehen kann. Hämometrische Bestimmungen mit einem Auge sind entschieden unsicher, weil ziemlich rasch Ermüdung eintritt. Im Uebrigen soll überhaupt die ganze Installation so bequem als

1) Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blute mittelst des v. Fleischl-schen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886.



möglich sein, denn es hängt die Empfindlichkeit des Auges von rein äusseren Umständen nicht unwesentlich ab.

Die Blutentnahme soll — wie für die Blutkörperchenzählung durch einen festen Lanzettenstich an der Fingerspitze — in ziemlich ergiebigem Maasse geschehen; das Blut soll gleich in grossen Tropfen hervorquellen, wobei selbstverständlich jedes Drücken und Massiren vermieden wird. Der erste, eventuell auch der zweite Tropfen wird weggewischt, worauf dann der Melangeur bis zu einer seiner Ringmarken gefüllt wird. Die Einstellung der Blutsäule soll sehr exact geschehen, und namentlich ist stets dabei auch die Spitze des Melangeurs wegen einer etwaigen Retraction der Blutsäule zu controliren. Hierauf wird der Melangeur in bekannter Weise bis zu seiner obersten Marke am Ansatzrohre mit der Verdünnungsflüssigkeit — am besten 1 ‰ Sodalösung — nachgefüllt, geschüttelt und schliesslich durch Ausblasen eines Tropfens der reinen Verdünnungsflüssigkeit entledigt, welche sich in der Capillare befand.

Die Hauptbedingung für ein gutes Gelingen der Füllung des Melangeurs ist neben der Genauigkeit der Einstellung der Blutsäule ein rasches Vorgehen: auf diese Weise werden kleine Gerinnsel vermieden, deren Lösung oft längere Zeit in Anspruch nimmt.

Ziemlich grosse Vorsicht verlangt nun die Beschickung der Kammer. Mittelst einer feinen Pipette füllt man zuerst die eine Hälfte der gut gereinigten und mit ihrem Glasboden versehenen Kammer mit reinem Wasser derart auf, dass oben ein mässiger convexer Meniscus überragt, und überzeugt sich durch Aufheben der Kammer von ihrer Unterlage, dass kein Wasser in die andere Kammerhälfte hinübertritt, dass also die Zwischenwand auf dem Glasboden dicht schliesst;[1]) dann füllt man in gleicher Weise die andere Kammerhälfte mit der Blutlösung durch Ausblasen aus dem Melangeur, was rascher geschieht, wenn man die Capillare in den Mund nimmt und die Flüssigkeit aus dem seines Kautschukschlauches entledigten Ansatzrohre herausfliessen lässt. Wenn die Oberflächenmenisken der beiden Flüssigkeiten nicht zu gross sind, so ist keine Gefahr des Ueberfliessens von einer Kammerhälfte in die andere vorhanden.

1) Sollte die Zwischenwand auf dem Boden nicht dicht schliessen und Flüssigkeit durchlassen, so sind gewöhnlich kleine Staubpartikelchen daran Schuld, welche ein festes Andrücken der Kammer auf den Glasboden verhindern — oder aber es handelt sich um feine Ritze an der unteren Kante der Zwischenwand. In ersterem Falle muss die Kammer von Neuem gereinigt werden, in letzterem sind die Unebenheiten durch leichtes Poliren auf einer mit feinem Schmirgel versehenen Stahlplatte leicht wegzubringen.



Nun wird das Deckglas von der Seite her in der Richtung der Scheidewand rasch über die Oberfläche der Kammer geschoben und zugleich mässig fest angedrückt, ein Hauptpunkt, auf den es hierbei ankommt, ist die Vermeidung der Luftblasen, welche besonders dann entstehen, wenn das Deckglas nicht ganz horizontal über die Kammer geschoben wird. Zum Schluss wird noch die Blende auf das Deckglas lose aufgelegt, und zwar so, dass die Längsaxe ihrer Oeffnung genau senkrecht zur Zwischenwand der Kammer steht.

Nachdem auf diese Weise nun die Kammer beschickt wurde, bringt man sie ohne Erschütterung auf die kreisförmige Oeffnung des zurechtgestellten Hämometers und dreht sie, bis die Zwischenwand mit der vorderen Kante des Glaskeiles zur Deckung kommt.

Was die Ablesungen betrifft, so haben wir darüber nur Weniges zu sagen: Im Allgemeinen sollen nie zu viel Bestimmungen nacheinander gemacht werden, denn das Auge ermüdet rasch, und die Resultate werden unsicher. Befand man sich gleich vor der Untersuchung am Tageslicht, so thut man gut, das Auge sich zuerst an die Dunkelheit gewöhnen zu lassen, bevor man zu den Ablesungen schreitet. Die Erfahrung hat ferner gezeigt, dass Bestimmungen, welche gleich nach dem Essen gemacht werden, im Allgemeinen sehr unsicher und unzuverlässig sind.

Die Einstellungen selbst geschehen durch mehrmaliges Hin- und Herschieben des Keiles, bis die richtige Stelle gefunden ist: nach der Ablesung wird der Keil gleich wieder derart verschoben, dass zwischen den beiden Kammerhälften ein bedeutender Farbenunterschied bemerkbar ist, worauf eine neue Einstellung beginnen kann.

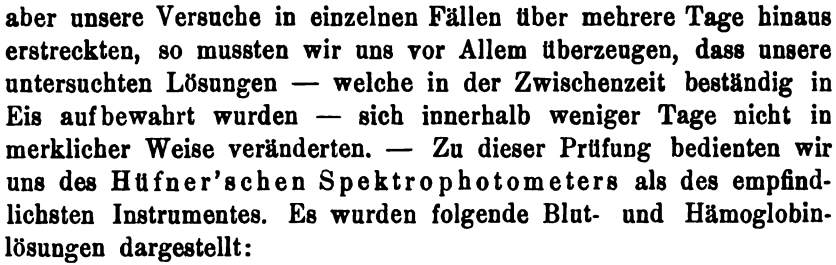
Man fährt am besten, für jede Bestimmung 10 Einstellungen vorzunehmen, von deren abgelesenen Werthen das Mittel genommen wird: auf diese Weise werden kleine Abweichungen nach der einen oder anderen Seite hin einander aufheben und corrigiren.

Ueber die Leistungsfähigkeit des Fleischl-Miescher'schen Hämometers.

Nach den vorhergehenden Erörterungen ist es nun unsere Aufgabe, zu untersuchen, wie viel wir von der modificirten Form des Fleischl'schen Hämometers zu erwarten haben, und wie viel wir von ihr verlangen dürfen.

Prüfung der Haltbarkeit der untersuchten Lösungen.

In der grössten Zahl unserer hämometrischen Untersuchungen bedienten wir uns frischer Blut- oder Hämoglobinlösungen; da sich



aber unsere Versuche in einzelnen Fällen über mehrere Tage hinaus erstreckten, so mussten wir uns vor Allem überzeugen, dass unsere untersuchten Lösungen — welche in der Zwischenzeit beständig in Eis aufbewahrt wurden — sich innerhalb weniger Tage nicht in merklicher Weise veränderten. — Zu dieser Prüfung bedienten wir uns des Hüfner'schen Spektrophotometers als des empfindlichsten Instrumentes. Es wurden folgende Blut- und Hämoglobinlösungen dargestellt:

1. Blut (Pferd und Hund), frisch, defibrinirt, ohne Weiteres mit 1‰ Sodalösung verdünnt und filtrirt. — Tabelle A und B.

2. Blut (Pferd und Hund), frisch, defibrinirt und centrifugirt. Der Blutkörperchenbrei mehrere Male mit 0,8—1,0 proc. Kochsalzlösung gewaschen und jeweils nach 1/4 Stunde wiederum centrifugirt: nach 3—4 maliger Wiederholung dieser Procedur Lösung in 1‰ Sodalösung. — Tabelle C und D.

3. Blut (Pferd und Hund), frisch, defibrinirt und centrifugirt. Der Blutkörperchenbrei ohne Weiteres mit 1‰ Sodalösung verdünnt und filtrirt. — Tabelle E.

4. Reines krystallisirtes Hämoglobin — genau nach der von Jaquet[1]) benutzten Methode aus frischem Pferdeblut dargestellt. Mit 1‰ Sodalösung verdünnt und filtrirt. — Tabellen F und G.

Alle diese Lösungen wurden innerhalb Perioden von 4—22 Tagen öfters untersucht — und wurden in der Zwischenzeit in Eis aufbewahrt.

Aus diesen Untersuchungen, die wir in der Tabelle I zusammengestellt haben, geht nun hervor, dass bei sorgfältiger Aufbewahrung die Haltbarkeit von Blut- und Hämoglobinlösungen innerhalb weniger Tagen nicht bedeutend alterirt wird. Andererseits aber konnten wir in der Haltbarkeit solcher Lösungen keinen wesentlichen Unterschied constatiren, je nach der Procedur, welcher sie unterworfen wurden: auch scheinen reine Hämoglobinlösungen in ihrer Farbe nicht viel haltbarer zu sein, als Lösungen von frischem, defibrinirtem Blute: es scheint vielmehr die Haltbarkeit bei allen unseren Lösungen die gleiche gewesen zu sein.

Da uns nun von anderer Seite die Mittheilung gemacht wurde, dass auffallende Unterschiede in der Färbekraft von Blutlösungen in kurzer Zeit beobachtet worden seien, so wollen wir an dieser Stelle eine Beobachtung nicht unerwähnt lassen, die wir im Laufe unserer Untersuchungen zu machen die Gelegenheit hatten:

---

1) Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffes. Diss. Basel 1889.



Aus frischem, defibrinirtem Kaninchenblut hatten wir eine concentrirte Stammlösung hergestellt: von dieser wurden dann sechs genau pipettirte, verschieden concentrirte Verdünnungen gemacht und in kleinen Glaskölbchen im Eisschrank aufbewahrt. Jede Lösung wurde an verschiedenen Tagen mehrere Male hämometrirt, und es stellten sich nun solche abnorme Differenzen zwischen den einzelnen Untersuchungen heraus, dass wir gleich an irgend eine Alteration der Lösungen denken mussten; umsomehr als die Ablesungen zweier Beobachter jeweils ordentlich miteinander übereinstimmten. Wir überzeugten uns bald, dass die Abweichungen darin ihren Grund hatten, dass der zur Trocknung der Glaskölbchen benutzte Aether nicht rein war und somit zersetzend auf den Blutfarbstoff eingewirkt hatte. In der Folge haben wir auch das Reinigen unserer Glasgefässe mit Aether unterlassen.

Prüfung der Empfindlichkeit des Auges für hämometrische Bestimmungen.

Unsere nächste Aufgabe war nun die Prüfung des Auges für hämometrische Beobachtungen überhaupt; d. h. es galt zu untersuchen, ob und wie weit das Auge im Stande sei, hinreichend feine Farbenunterschiede zwischen gefärbtem Keil und Blutlösungen zu erkennen: es sollte mit anderen Worten der reine Ablesungs- oder Einstellungsfehler bestimmt werden. — Dazu diente eine 2 mal filtrirte, vollkommen klare Lösung aus reinem Hämoglobin, deren Concentration absichtlich so gewählt wurde, dass sie in einer Schichtendicke von 18 mm ungefähr den mittleren Regionen des Glaskeiles unseres Hämometers entsprach, wo erfahrungsgemäss die genauesten und gleichmässigsten Einstellungen gemacht werden. Bei der Aufstellung des Apparates, der Füllung der Kammer und den Ablesungen wurden sämmtliche früher hervorgehobenen Cautelen genau beobachtet: es wurden jeweils 10 Einstellungen gemacht, die Kammer hernach geleert, gereinigt und mit derselben Lösung von Neuem wieder bei schickt. Solcher Bestimmungen zu je 10 Einstellungen wurden im Laufe eines Tages 16 in Zwischenräumen von je 15 Minuten ausgeführt. In der Zwischenzeit ruhte das Auge unter Vermeidung von Tageslicht genügend aus. — Die Beobachtungsreihe ist also unter den denkbar günstigsten Bedingungen entstanden.

Das Resultat dieser Untersuchung, das wir in der Tabelle II zusammengestellt haben, ist als ein sehr günstiges zu bezeichnen: wir erhalten nämlich in Procenten des Mittelwerthes der Scalentheilstriche einen

wahrscheinlichen Fehler von 0,39 Proc. und einen mittleren Fehler von 0,58 Proc., während die grösste Abweichung vom Mittelwerth nicht ganz 1 Proc. beträgt.[1])

Man kann daher mit Recht annehmen, dass der reine Ablesungsfehler in den mittleren Regionen sehr geringfügig ist, und dass das Auge — bei Bestimmungen zu je 10 Ablesungen — kleine Farbenunterschiede zwischen den beiden Kammerhälften bis auf einen Theilstrich der Scala genau erkennen kann.

Prüfung der individuellen Unterschiede in den hämometrischen Bestimmungen.

Es fragte sich nun auch, ob grössere individuelle Unterschiede in den hämometrischen Bestimmungen einer Blutlösung durch mehrere Beobachter existirten. Zu diesem Versuch wurden verschiedene Lösungen unter denselben Bedingungen nacheinander von 2 und 3 Beobachtern hämometrirt. Die Resultate wurden jeweils erst am Schluss der Bestimmungen gegenseitig mitgetheilt, um eine gegenseitige Beeinflussung zu vermeiden. Das Ergebniss dieser in Tabelle III angeführten Untersuchung war im Allgemeinen recht befriedigend: die Werthe stimmen ziemlich gut überein, wenn man von den 4 letzten Versuchen absieht, wo Unterschiede bis zu 5 Theilstrichen vorkommen. Solche grössere Differenzen kommen aber nur bei der Untersuchung von concentrirteren Lösungen vor: also bei Ablesungen in den grösseren Keildicken: in dieser Region sind die Resultate, wie schon früher erwähnt, unsicher — wahrscheinlich auch individuell sehr verschieden — und in den Einzelablesungen sind Abweichungen von 7 Theilstrichen nichts Seltenes. In den mittleren Regionen — sowie in den etwas niedrigeren — um 20 herum — sind aber die individuellen Abweichungen entschieden sehr gering, und wenn es ausnahmsweise geschieht, dass plötzliche grössere Differenzen auftreten, ohne dass etwa gröbere Fehler in der Füllung der Kammer u. dgl. gemacht worden wären, so ist deren Ursache fast immer in der Ermüdung des Auges zu suchen.

Wir möchten diese Versuche hauptsächlich als Beleg dafür hinstellen, dass es in allen Fällen rathsam ist, bei hämometrischen Untersuchungen die Verdünnungen so zu wählen, dass sie den mittleren Regionen des Glaskeiles möglichst entsprechen: hier wird der reine Einstellungs- und der individuelle Fehler am geringsten ausfallen.

---

1) Zur Ergänzung fügen wir hier noch bei, dass für sämmtliche 160 Ablesungen die grösste Einzelabweichung vom Mittelwerth + 2,28 Theilstr. betrug = 4,3 Proc.

Prüfung des Glaskeiles.

Als weitere Aufgabe stellten wir uns die Prüfung des gefärbten Glaskeiles und seiner Graduirung.

Wie wir bereits erwähnt haben, ist der Graduirung des Fleischl-schen Hämometers normales Menschenblut zu Grunde gelegt. Die Stelle des Glaskeiles, welche in ihrer Farbe diesem nach der Fleischl-schen Methode gelösten und untersuchten Blute entspricht, wird mit der Zahl 100 bezeichnet. Die ganze Länge des Keiles wird sodann von seinem 0-Punkte an —, d. h. von seiner Spitze an, wo die Färbung beginnt —, bis zu der Stelle 100 in 10 gleich lange Regionen getheilt, welche wiederum in je 10 Einheiten zerfallen. Eine solche Einheit entspricht also jeweils 1 Proc. Hämoglobin der Norm. — Es stehen somit die Scalentheile zu den entsprechenden Keildicken in einem einfachen, proportionalen Verhältniss. Lässt man nun diese alte Graduirung auch am neuen verbesserten Instrumente bestehen, wo die Dicke der untersuchten Flüssigkeitsschicht und die Concentration der Blutlösung bekannte Grössen sind, so müssen die Scalentheilstriche einestheils proportional sein der Concentration der untersuchten Lösung bei einer einheitlichen Schichtendicke derselben, und anderentheils auch proportional sein der Schichtendicke bei einer einheitlichen Concentration der untersuchten Lösung. — In wie weit nun diese Voraussetzungen der Wirklichkeit entsprechen, mag aus den folgenden Untersuchungen ersehen werden. Wir theilen unsere diesbezüglichen Versuche in 2 Gruppen ein: bei der einen wurden verschiedene bekannte Concentrationen unter einer einheitlichen Schichtendicke und bei der anderen eine einheitliche Lösung unter verschiedenen Schichtendicken untersucht und verglichen.

a) Verschiedene Concentrationen unter einer einheitlichen Schichtendicke.

Aus einer frisch bereiteten Stammlösung von Kaninchenblut wurden neun verschiedene Verdünnungen möglichst genau pipettirt. Die Concentrationsgrade wurden so gewählt, dass sie noch sämmtlich innerhalb der günstigen Bezirke des Keiles sich befanden, bei einer einheitlichen Kammerhöhe von 14,5 mm. Für jede Lösung geschah eine Bestimmung zu 10 Ablesungen. Den ganzen Versuch haben wir in der Tabelle IV wiedergegeben.

Um uns nun aus einer solchen Reihe von dem gemachten Fehler einen Begriff machen zu können, verfuhren wir folgendermaassen:



Angenommen: die ganze Untersuchung wäre vollkommen entsprechend unseren Voraussetzungen und fehlerfrei ausgefallen, so müssten sämmtliche gefundenen Hämometerwerthe im gleichen Verhältnisse zu einander stehen wie die entsprechenden Verdünnungen: würde man ferner die Ergebnisse aller Verdünnungen auf irgend eine mittlere Verdünnung, in unserem Falle z. B. $^1/_4$ durch einfache Rechnung überführen, so würde das Ergebniss für sämmtliche Verdünnungen gleich lauten, — in unserem Beispiele also 48,4. Da aber a priori nicht zu erwarten ist, dass eine Bestimmung jemals so ideal ausfallen wird, so geben uns die Abweichungen jener auf den Hämometerwerth einer beliebigen Verdünnung im Verhältniss der Concentrationen umgerechneten übrigen Hämometerwerthe einen Anhaltspunkt für die Berechnung des gemachten Fehlers.

In unserer Tabelle IV, sowie in der folgenden Tabelle V enthält demnach die erste Hauptcolonne jeweils die Verdünnung der untersuchten Lösung, durch einen einfachen Bruch ausgedrückt, wobei der Zähler das Volumen der Stammlösung und der Nenner das Gesammtvolumen der Verdünnung (also Verdünnungswasser + Stammlösung) bezeichnet. Die zweite Colonne enthält jeweils das Mittel aus je 10, resp. 20 Ablesungen am Hämometer. In der 3. Colonne sind die auf irgend eine der Verdünnungen umgerechneten Scalentheile und am Fuss das Gesammtmittel aus diesen berechneten Werthen; die beiden letzten Colonnen enthalten endlich die Abweichungen von diesem Gesammtmittel und deren Quadrate.

Um auf unseren Versuch zurückzukommen beträgt, wie aus der Tabelle ersichtlich, der wahrscheinliche Fehler der einzelnen Bestimmung 1,57 Proc. und der mittlere Fehler 2,34 Proc. in Procenten des Mittelwerthes ausgedrückt; man kann diesen Fehler mit Recht als geringfügig bezeichnen, wenn man bedenkt, dass er sowohl auf die Beobachtung selbst, als auch auf eine etwaige ungleichmässige, nicht ganz homogene Färbung des Glaskeiles zu beziehen ist.

Da nun die abgelesenen Scalentheile also zu den entsprechenden Verdünnungen annähernd in einem proportionalen Verhältniss stehen, so wird sich auch in einer graphischen Darstellung das Verhältniss als annähernd gerade Linie kundgeben. Im senkrechten Coordinatensystem (Tabelle IV) haben wir auf der Abscisse die Hämometertheilstriche und auf der Ordinate die Verdünnungen (in Hundertstel und abgerundet) aufgetragen. Durch Verbindung der entsprechenden Kreuzungspunkte, erhalten wir in der That eine Curve, welche sich einer Geraden sehr nähert.

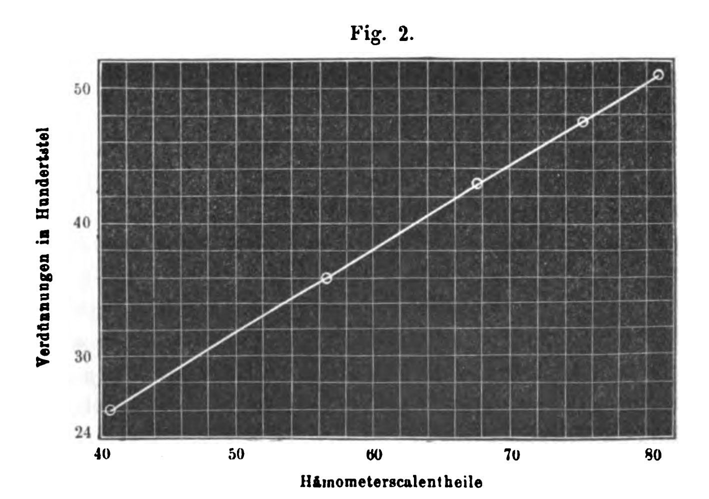
Einen zweiten, ähnlichen, unter denselben Bedingungen ausgeführten Versuch wollen wir hier noch anführen:

Verdünnung der Stammlösung	Dasselbe in Hundertstel abgerundet	Hämometer-scalentheile	Dieselben auf die Verdünnung 1/3 umgerechnet	Abweichungen vom Mittelwerth	Quadrate der Abweichungen
1/2	50,0	80,82	53,88	0,43	0,1849
1/2,5	40,0	65,50	54,58	0,27	0,0729
1/3	33,3	54,10	54,10	0,21	0,0441
1/3,5	28,6	46,58	54,34	0,03	0,0009
1/4	25,0	41,01	54,68	0,37	0,1369
Gesammtmittel-Werth: 54,31				Summe der Quadrate	0,4397

Hieraus:

Wahrscheinl. Fehler = ± 0,2236 = 0,411 Proc.
Mittlerer Fehler = ± 0,3315 = 0,610 "
Grösste Abweichung = − 0,43 = 0,79 "

Fig. 2.



Wie aus der Tabelle und der Curve hervorgeht, entspricht dieser Versuch unseren Voraussetzungen in hohem Maasse. — Wir hielten aber die definitive Feststellung dieser Thatsache, eines einfachen Verhältnisses zwischen der Dicke des Glaskeiles und der Concentration der untersuchten Lösung für die Frage der Leistungsfähigkeit des neuen Hämometers für so wichtig, dass wir im gleichen Sinne noch eine Reihe von Untersuchungen hierüber anstellten: speciell galt es auch, den Zweifel zu beseitigen, es möchte sich vielleicht in den beiden angeführten Versuchen um ein zufällig besonders günstiges Instrument gehandelt haben. — Wir untersuchten daher nach der

gleichen Methode vier verschiedene Hämometer, die wir mit I—IV bezeichnet haben. I und II sind ältere Modelle mit nicht ganz tadellosem Glaskeil. III und IV sind neuer Construction mit vollständig fehlerfreien Gläsern. — Sämmtliche Apparate — also auch die älteren — waren mit der neuen Kammer versehen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in der Tabelle V wiedergegeben. Für sämmtliche Beobachtungsreihen beträgt der grösste wahrscheinliche Fehler 2,5 und der grösste mittlere Fehler 3,7 Proc. des Mittelwerthes: in den meisten Fällen bewegen sich diese Fehler aber um 2 Proc. herum. Aber auch der grössere Fehler von 3,7 Proc. ist noch nicht als bedenklich zu bezeichnen, wenn man festhält, dass damit Hämometertheilstriche gemeint sind, also nach der alten Fleischl'schen Methode Procente der Norm: nimmt man nun als Norm ein Blut an von 14 Proc. Hämoglobingehalt, so bedeuten jene 3,7 Proc. in Hämoglobin ausgedrückt: 3,7 Proc. von 14 = 0,51 g für 100 g Blut.

Dass das eine der untersuchten Instrumente wesentlich genauer functionire als das andere, können wir nach unseren Versuchen nicht behaupten. Je nach äusseren Umständen, unter welchen wir eine Art von besserer oder schlechterer allgemeinen Disposition zu hämometrischen Untersuchungen besonders hervorheben möchten, fallen die Resultate bei einem und demselben Instrumente bald mehr, bald weniger günstig aus.

In Anbetracht des relativ geringen Fehlers können wir aber mit Recht nach obigen Untersuchungen behaupten, dass die Keildicken zu den entsprechenden Concentrationen der untersuchten Lösungen in einem direct proportionalen Verhältnisse stehen, und dass wir daher in der Scala des Fleischl'schen Hämometers einen Ausdruck haben für den relativen Hämoglobingehalt der untersuchten Lösungen.

Diese Thatsache hat uns auch bewogen, im neuen Modell des Hämometers jene ursprüngliche einfache Graduirung beizubehalten.

Nun stehen wir aber mit unseren Versuchsresultaten mit den Angaben Dehio's in Widerspruch; daher mögen hierüber einige Erörterungen am Platze sein.

Durch die Arbeiten Neubert's[1]), Leepin's[2]) und Lezius'[3]) veranlasst, deren Angaben dahin lauteten, dass bei hämometrischen

1) Beitr. zur Blutuntersuchung, speciell bei Phthisis pulmon. u. Carcinom. Diss. Dorpat 1889.

2) Quantitative Hämoglobinbestimmung nach Fleischl an Thieren unter Einwirkung pharmakologischer Agentien. Diss. Dorpat 1891.

3) Blutveränderungen bei der Anämie der Syphilitischen. Diss. Dorpat 1889.

Blutuntersuchungen die abgelesenen Werthe desto weniger dem factischen Hämoglobingehalte entsprächen, je ärmer das untersuchte Blut an Hämoglobin sei, liess Dehio[1]) durch Tornberg[2]) eine systematische Prüfung des Fleischl'schen Hämometers vornehmen. Durch diese Untersuchung stellte sich nun in der That heraus, dass mit fortschreitender Verdünnung der untersuchten Lösung die abgelesenen Zahlen immer mehr von den zu postulirenden richtigen Zahlen abwichen.

Daraus resultirt ein für jeden Apparat allerdings verschiedener constanter Fehler, der durch eine passende Correctur ein für allemal zu eliminiren ist. Die Angaben Dehio's beziehen sich auf die Untersuchung dreier Hämometer, welche jeweils mit verschiedenen Concentrationen einer Stammlösung beschickt wurden. Diese Stammlösung wurde so hergestellt, dass sie genau der Hämometerzahl 100 entsprach, und wurde in bestimmten Verhältnissen mit Wasser weiter verdünnt: die abgelesenen Hämometerwerthe hätten nun in gleichem Verhältniss abnehmen müssen. Es basirt nun die Richtigkeit dieser Untersuchung lediglich auf dem Grade der Genauigkeit, mit welchem die Stammlösung wirklich der Zahl 100 entsprach: denn eben diese Zahl 100 bildet den Ausgangspunkt der ganzen Untersuchung.

Nach unseren Erfahrungen haben wir uns aber genügend überzeugen können, und haben es früher schon erwähnt, dass die hämometrischen Bestimmungen in den höheren Regionen des Keiles zunehmend unsicherer werden. Es braucht also nur die Stammlösung in Wirklichkeit in ihrer Färbung nicht ganz der Hämometerzahl 100 zu entsprechen und nur um einige Theilstriche abzuweichen, so wird mit grosser Wahrscheinlichkeit bei der Untersuchung der Verdünnungen ein mehr oder weniger bedeutender Fehler mitlaufen; denn der Fehler, der bei der Zahl 100 gemacht wurde, ist nicht ein constanter Fehler, der über allen Keildicken in derselben Weise gemacht wird, sondern er gehört nur jener dickeren Partie des Keiles an: es wären demnach in den mittleren Keilregionen die Ablesungen an sich ganz richtig — würden aber mit der Ausgangszahl 100 nicht in gleichem Verhältniss stehen, wie die untersuchten Verdünnungen.

Ein Blick auf die von Dehio in extenso angeführte Fehlertabelle für seine drei untersuchten Hämometer zeigt des Weiteren, dass sich die Instrumente sehr verschieden verhalten. Bei dem einen sind mit zunehmender Verdünnung die Abweichungen von den zu postulirenden Werthen immer grösser; bei dem anderen ist die grösste Abweichung

1) Zur Kritik des Fleischl'schen Hämometers. Verhandlungen des XI. Congresses f. innere Medicin.

2) Zur Kritik des Fleischl'schen Hämometers. Diss. Dorpat 1891.



in der Mittelregion — um die Zahl 40 herum. Da wir andererseits genügend Grund haben, anzunehmen, dass keine bedeutenderen Beobachtungsfehler gemacht wurden, so scheint uns in Anbetracht jener Verschiedenheiten der Verdacht gerechtfertigt, dass es sich in den Untersuchungen von Dehio wahrscheinlich um Instrumente gehandelt hat, deren Glaskeile in ihrer Färbung nicht vollkommen gleichmässig und homogen waren.

Uebrigens braucht ja auch nur der Glaskeil bei seiner Befestigung in seinem Rahmen nicht ganz die richtige Lage zu der eingravirten Scala erhalten zu haben, so dass also die äusserste Spitze des in Gedanken verlängerten Keiles mit dem Nullpunkte der ebenfalls in Gedanken verlängerten Scala nicht genau übereinstimmt, um ähnliche Abweichungen zu verursachen, wie sie Dehio und seine Schüler beschrieben haben.

Jenen constanten Fehler im Sinne Dehio's konnten wir aber in allen unseren Untersuchungen nie entdecken.

b) Einheitliche Concentration in verschiedenen Schichtendicken.

Bei der Untersuchung einer einheitlichen Lösung unter verschiedenen Schichtendicken mussten nach unseren Voraussetzungen die abgelesenen Hämometerscalentheile zu den entsprechenden Kammerhöhen direct proportional sein: es war daher nach den Ergebnissen der vorigen Untersuchung ein ähnliches Resultat zu erwarten.

Eine Blutlösung von mittlerer Concentration wurde abwechselnd in sechs verschieden hohen Kammern an einem unserer neuen Hämometer untersucht. Jede Kammer wurde 2 mal beschickt, und nach jeder Füllung geschahen 10 Einstellungen. Die beiden Ablesungsreihen für je eine Kammer geschahen nie gleich nach einander, sondern es wurde mit den Kammern beständig gewechselt. Das Ergebniss dieser Untersuchung ist in der Tabelle VI wiedergegeben. Zur Bestimmung des gemachten Fehlers verfuhren wir ähnlich wie für die früheren Untersuchungen, indem wir sämmtliche Werthe auf einen mittleren Werth im Verhältniss der Kammerhöhen umrechneten.

Das Resultat ist, wie zu erwarten war, den früheren sehr ähnlich und bildet gewissermaassen eine Ergänzung dazu, so dass wir mit Recht zwischen Keildicke und Kammerhöhe ein einfach proportionales Verhältniss annehmen können.

Die Feststellung dieser Thatsache bewog uns, auch im Gebrauch des neuen Fleischl'schen Hämometers eine einfache Controlmethode einzuführen, welche uns seither immer grosse Dienste geleistet hat.

Diese Methode beruht einfach darauf, die zu untersuchende Blutlösung jeweils in zwei verschieden hohen Kammern, also über zwei verschiedenen Keildicken, zu prüfen.

Nehmen wir zum Beispiel an, wir hätten in einem der beschriebenen Melangeurs eine Blutlösung von mittlerer Concentration: wir beschicken damit eine Kammer von 15 mm Höhe und machen unsere 10 Ablesungen: wenn wir nun bei dieser einzigen Untersuchung bleiben, so haben wir ausser unserer mehr oder weniger grossen Uebung in hämometrischen Untersuchungen keine Garantie für die Genauigkeit unserer Bestimmung. Wir können in der Füllung der Kammer und in der Ablesung selbst einen Fehler gemacht haben: Aufschluss hierüber würde uns nur eine zweite Beschickung der Kammer und eine zweite Ablesungsreihe geben. Zu einer zweiten Füllung der Kammer reicht aber der Inhalt des Melangeurs nicht aus: es müsste denn der Melangeur besonders gross sein, was dann auch eine grössere Blutmenge erfordern würde. Nun aber verfahren wir folgendermaassen: Wir nehmen, nachdem die Ablesung an der Kammer von 15 mm erfolgt ist, den Deckel vorsichtig weg, saugen die Blutlösung wieder in den Melangeur zurück und beschicken damit eine zweite, niedrigere Kammer von 12 mm Höhe. An dieser zweiten Kammer werden wieder 10 Ablesungen gemacht und hernach die Resultate mit denjenigen der ersten Ablesungsreihe an der höheren Kammer verglichen. Die Mittelwerthe beider Reihen müssen zu einander annähernd im Verhältnisse der Kammerhöhe stehen, also wie 5 : 4. Auf diese einfache Weise hat man eine genügende Controle, welche gröbere Fehler sofort angeben wird. Weichen nun die Resultate vom postulirten Verhältniss nur wenig ab, so kann man das Ergebniss der niedrigen Kammer auf die höhere umrechnen — oder umgekehrt — und aus beiden Zahlen das Mittel ziehen.

Bei hämometrischen Beobachtungen, deren Genauigkeit so viel von der jeweiligen Verfassung und Leistungsfähigkeit des Auges abhängig ist, halten wir eine solche Controle für sehr wichtig.

An dieser Stelle erwähnen wir noch, dass wir in vielen unserer bereits angeführten und weiterhin noch anzuführenden Beobachtungsreihen diese Controle angewendet haben: die angegebenen Hämometerwerthe beziehen sich dann nicht mehr auf 10 einfache, sondern auf 20 an 2 Kammern ausgeführte und umgerechnete Einzelbestimmungen.

Prüfung des Melangeurs.

Nachdem nun durch die vorhergehenden Versuche die Leistungsfähigkeit des Glaskeiles zur Genüge geprüft war, galt es ferner, den

Grad der Zuverlässigkeit der mit den Melangeurs hergestellten Verdünnungen zu untersuchen.

Eine einfache Ueberlegung zeigt, dass der Fehler, der bei der Verdünnung von Blut in einem Melangeur gemacht wird, aus zwei einzelnen Componenten besteht: er ist nämlich zusammengesetzt:

1. aus dem constanten Fehler, der in der Calibrirung des Melangeurs liegt, und
2. aus dem variablen Fehler, der bei der Füllung des Melangeurs gemacht wird.

Mit dem Calibrirungsfehler brauchen wir uns hier nicht länger zu befassen: denn er ist, wie es sich aus zahlreichen Versuchen herausgestellt hat, für Instrumente, welche aus zuverlässigen Firmen stammen, von ganz untergeordneter Bedeutung. Für hämometrische Zwecke sind die Melangeurs durchaus genügend: übrigens lässt sich ja eine Nachcalibrirung mit Quecksilber auf der analytischen Wage nöthigenfalls ohne Schwierigkeit vornehmen. Der erhaltene Fehler dürfte aber, gegenüber den bei einer hämometrischen Bestimmung anderweitig gemachten Fehlern, verschwindend gering sein.

Mehr Bedeutung erhält schon der Füllungsfehler, der besonders bei einer Blutentnahme am Menschen und bei ungeübtem Vorgehen grössere Dimensionen erreichen kann.

Eine absolute Bestimmung dieses reinen Füllungsfehlers konnten wir nicht vornehmen: den Gedanken, denselben mit Hülfe des Spektrophotometers zu bestimmen, mussten wir aufgeben; der Inhalt des Melangeurs reicht eben nicht aus zur Füllung des Glaströgchens des Photometers. Es blieb uns daher nichts Anderes übrig, als ihn am Hämometer selbst zu prüfen. Es liegt aber auf der Hand, dass wir auf diese Weise nicht den reinen Füllungsfehler des Melangeurs, sondern daneben noch die Fehler mitbestimmten, welche bei der Füllung der Kammer und der Einstellung des Keiles gemacht werden. Nichtsdestoweniger konnten wir uns aber überzeugen, ob besagter Fehler bei richtigem Vorgehen als wirklich erheblich in Betracht zu ziehen sei oder nicht. — Unsere diesbezüglichen Versuche gestalteten sich auf sehr einfache Weise folgendermaassen.

Eine kleine Portion (circa 30 ccm) frischen, defibrinirten Kaninchenblutes wurde in ein kleines Glaskölbchen von circa 50 ccm Inhalt gegeben. Das Fläschchen wurde nun behufs möglichst gleichmässiger Vertheilung der Blutkörperchen circa 3—5 Minuten lang sanft hin und her — nach allen Richtungen hin — herumgedreht und bewegt, und zwar unter sorgfältiger Vermeidung von Schaumbildung, worauf sofort mit dem bereitgehaltenen Melangeur eine Probe ent-

nommen, verdünnt und sogleich hämometrirt wurde. Die Verdünnung mit 1 ‰ Sodalösung geschah unter genauer Beobachtung sämmtlicher früher angeführter Cautelen. Wir prüften auf diese Weise drei verschiedene Melangeurs, mit welchen jeweils drei Verdünnungen, 1/200, 1/300 und 1/400, hergestellt wurden. Zum Vergleiche wurden dann diese gleichen Concentrationen, aus demselben Blute, welches in der gleichen Weise gemengt worden war, möglichst genau auf der analytischen Wage hergestellt, wobei natürlich grössere Mengen — circa 2 ccm — Blut in Anwendung kamen.

Die hämometrischen Bestimmungen geschahen mit zwei Kammern in der früher angegebenen Weise und wurden auf eine einheitliche Kammerhöhe von 15 mm umgerechnet. Wir verfügen also über zwölf Hämometerbestimmungen, die wir in der Tabelle VII zusammengestellt haben: zur Feststellung der gemachten Fehler wurde folgendermaassen verfahren: In einer ersten Berechnung wurden die Werthe nach den Concentrationen zusammengestellt: die vier für je eine Concentration durch die vier verschiedenen Verdünnungsarten (drei Melangeurs und Wage) erhaltenen Scalentheilstriche wurden jedesmal zusammen für sich berechnet. Je nach der Verdünnung erhielten wir wahrscheinliche Fehler von **0,98**, **1,10** und **1,98** Proc. Es werden also — wie es übrigens a priori zu erwarten war — die Fehler mit zunehmender Verdünnung grösser. In einer zweiten Berechnung wurden die Werthe nach den einzelnen Verdünnungsarten zusammengestellt. Die für eine Verdünnungsart in den drei verschiedenen Concentrationen erhaltenen Zahlen werden jeweils auf die mittlere Concentration $^1/_{300}$ umgerechnet und ihre Fehlergrenzen für sich bestimmt. Hier stellte sich nun das sehr wichtige Ergebniss heraus, dass die mit den Melangeurs — also mit sehr geringen Blutmengen — hergestellten Verdünnungen mindestens ebenso genaue und übereinstimmende Resultate geben, wie die auf der Wage hergestellten. Es betragen nämlich die wahrscheinlichen Fehler für die Melangeurverdünnungen **1,48**, **2,34** und **2,24** Proc. und für die mit der analytischen Wage hergestellte Lösung **2,27** Proc. des Mittels.

Da wir aber nicht annehmen können, dass die Verdünnungen, welche auf der analytischen Wage so peinlich als möglich hergestellt werden, an sich ungenauer wären, als die Melangeurverdünnungen, und da ferner die Prüfung des Glaskeiles durchschnittlich ungefähr dieselben Fehler aufgewiesen hat, so scheint die Annahme berechtigt, dass es sich in unserer Untersuchung nur zum kleinsten Theile um Verdünnungsfehler handelt: sondern vielmehr um Fehler, welche in

der Methode überhaupt liegen, und sich sowohl auf Verdünnung, Füllung der Kammer, Einstellung und Reinheit des Glaskeiles beziehen.

Vergleichende Versuche mit dem ursprünglichen und mit dem modificirten Fleischl'schen Hämometer.

Um uns nun über den Werth der am neuen Fleischl'schen Hämometer angebrachten Verbesserungen ein richtiges Urtheil bilden zu können, mussten wir zuerst einige Versuche mit dem Instrumente in seiner alten Form und schliesslich vergleichende Versuche mit dem neuen Apparate vornehmen.

Da aber bei der alten Form und Handhabung des Hämometers weder die Höhe der untersuchten Flüssigkeitsschicht, noch die Concentration der Blutlösung bekannt sind, so konnten die Versuche nicht ganz im gleichen Sinne ausfallen wie die bereits angeführten, und können — streng genommen — nicht in allen Punkten mit ihnen verglichen werden: immerhin aber vermögen sie deutlich zu zeigen, mit wie grossen Fehlern die Hämoglobinbestimmungen am alten Apparate oft behaftet sind.

Zu diesen Untersuchungen gebrauchten wir die gleichen Hämometer wie für die früheren: nur wurde die neue Kammer durch die alte ersetzt, welche auch nach Vorschrift gefüllt wurde, und die Blutentnahme geschah mittelst der kleinen Capillarpipetten.

In einer ersten — in der Tabelle VIII wiedergegebenen Untersuchung — prüften wir vier der zu einem Hämometer gehörenden Capillarpipetten: dieselben wurden mit frischem, defibrinirtem Kaninchenblute gefüllt, welches durch die früher angegebene Procedur hinreichend gemengt worden war. Hierbei, sowie bei der Füllung der Kammer, wurden sämmtliche von v. Fleischl selbst in seiner Beschreibung des Hämometers angeführten Vorschriften genau beobachtet. Für jede Beschickung der Kammer geschahen 10 Ablesungen. — Mit jedem Capillarröhrchen wurde die gleiche Procedur 6 mal wiederholt. Zu bemerken wäre noch, dass die Kammer zur Vermeidung von störenden Reflexen jeweils mit einem Deckglas versehen wurde.

Aus dem Versuche geht nun vor Allem hervor, dass die für ein Capillarröhrchen erhaltenen Werthe einzeln genommen stark von einander differiren: der wahrscheinliche Fehler für die sechs mit einem Capillarröhrchen ausgeführten Bestimmungen beträgt durchschnittlich 4 Proc., welche Zahl wir bei Gebrauch des Melangeurs nie erreicht haben. Aber auch die Mittelzahlen der 6 Bestimmungen für ein einzelnes Capillarröhrchen weichen beträchtlich von

einander ab, indem die äussersten Werthe — 76,8 und 82,0 — um mehr als 5 Theilstriche differiren; und wenn man schliesslich — ähnlich wie in der früheren Reihe mit den Melangeurs — sämmtliche Zahlen zusammen berechnet, so erhält man immer noch einen wahrscheinlichen Fehler von über 4 Proc., was nach unserer Ansicht für eine Untersuchung mit 240 Einzelablesungen zu viel ist. Noch weniger übereinstimmende Resultate gab eine zweite Untersuchung, in welcher — unter übrigens sehr günstigen Bedingungen — an frischem Kaninchenblute drei verschiedene Hämometer mit je zwei ihrer zugehörigen Capillarröhrchen geprüft wurden. Auch hier wurden sämmtliche Cautelen streng beobachtet, die Kammer wurde ebenfalls mit einem Deckglase — und sogar mit einer Blende — wie für die neue Form des Hämometers versehen. Folgende Tabelle giebt das Ergebniss dieses Versuches.

Bezeichnung des Hämometers	Zugehörige Capillarpipette	Erhaltene Hämometerwerthe aus je 10 Ablesungen	Mittelwerthe für jedes einzelne Hämometer	Abweichungen der Einzelbestimmungen vom Gesammtmittelwerth
I	1 2	72,4 78,6	75,5	— 8,1 — 1,9
III	1 2	79,3 88,2	83,7	— 1,2 + 7,7
IV	1 2	81,2 83,3	82,2	+ 0,7 + 2,8
	Gesammtmittel	80,5		

Die Resultate für jedes einzelne Capillarröhrchen sowohl als auch für jeden einzelnen Hämometer weichen also hier ganz beträchtlich von einander ab. — Die Abweichungen sind sogar noch grösser als im vorhergehenden Versuch, was durch den Umstand leicht erklärlich ist, dass hier drei Hämometer zusammen geprüft wurden, und dass deren Graduirungen — wie wir früher gesehen haben — sehr wahrscheinlich nicht identische sind.

Diese grossen Abweichungen in den beiden letzten Versuchen bewogen uns, mit den beiden Methoden — der alten und der neuen — unter vollständig gleichen Verhältnissen eine vergleichende Untersuchung anzustellen.

Um diese Vergleichung zu einer möglichst objectiven zu gestalten, verfuhren wir folgendermaassen:

Aus frischem defibrinirten, sorgfältig vermengten Kaninchenblut wurde abwechselnd ein Melangeur und eine Capillarpipette beschickt: mit dem Inhalte des Melangeurs wurde die neue Kammer

und mit demjenigen der Pipette die alte Kammer gefüllt, dann wurden beide Kammern — mit Deckglas und Blende versehen — auf denselben Hämometer (neue Construction mit fehlerfreiem Glaskeil) gebracht und untersucht: diese Procedur wurde für den Melangeur, sowie für die Saugpipette je 10 mal wiederholt; die ganze Untersuchung dauerte circa 1 Tag, passend auf Vor- und Nachmittag vertheilt. Auf diese Weise konnte man durchaus vergleichbare Zahlen erhalten, denn man arbeitete immer mit demselben Melangeur, mit derselben Capillarpipette und demselben Glaskeil. Die beiden diesbezüglichen Versuche sind in der Tabelle IX zusammengestellt: aus ihnen berechnen sich die wahrscheinlichen Fehler:

	Alte Methode	Neue Methode
Versuch I	6,48 Proc.	0,94 Proc.
Versuch II	3,35 „	0,33 „

Das Resultat spricht in hohem Maasse zu Gunsten der neuen Methode, und wenn auch das Ergebniss im 2. Versuch für die alte Methode etwas günstiger ausgefallen ist, so ist dennoch der Unterschied zwischen den Resultaten beider Methoden auffallend genug.

Nach unserer Ansicht genügen diese vergleichenden Versuche, der neuen vorgeschlagenen Untersuchungsmethode am Fleischl'schen Hämometer als einer weit sichereren und genaueren unbedingt den Vorzug zu geben.

Da unsere bisherigen Untersuchungen sich immer auf defibrinirtes Thierblut bezogen, von welchem wir jeweils relativ grössere Mengen zur Verfügung hatten, so möchten hier noch 2 Beobachtungsreihen am Platze sein, deren Resultate mit Blut gewonnen wurden, welches, dem Finger entnommen, zu einer Füllung des Melangeurs eben hinreichte. — Wie diese Blutentnahme zu geschehen hat, wurde früher schon erwähnt.

Die eine der beiden, in der Tabelle X zusammengestellten Untersuchungen geschah mit drei Melangeurs, welche je 3 mal gefüllt wurden. Mit jeder Füllung wurden in der angegebenen Weise nach einander zwei Kammern von verschiedener Höhe beschickt. In der anderen Untersuchung wurden zwei Melangeurs jeweils aus dem gleichen Tropfen Blut gefüllt, die Bestimmungen geschahen an einer einzigen Kammer. Beide Male war die Verdünnung des Blutes 1/400, was den mittleren Regionen des Keiles entsprach. Es betragen die wahrscheinlichen Fehler in diesen beiden Versuchen 0,73 und 1,19 Proc., was als ein sehr günstiges Resultat bezeichnet werden muss.

Allerdings begnügen wir uns aber in den meisten praktischen Fällen mit einer einzigen Füllung des Melangeurs und wiederholen diese Procedur nicht wie in den angeführten Versuchen 9 und 10 mal. Der wahrscheinliche Fehler wird deshalb bei einmaliger Füllung des Melangeurs etwas grösser ausfallen, wird aber immerhin noch bedeutend hinter demjenigen zurückstehen, der bei der Füllung der Capillarröhrchen des alten Hämometers gemacht wird.

Calibrirung des neuen Hämometers.

Es bleibt uns zum Schlusse übrig, noch einige Worte zu sagen über die Calibrirung des neuen Hämometers.

Wie wir schon Eingangs dieser Arbeit betont haben, giebt uns die Thatsache, dass Blutverdünnung, Keildicke und Kammerhöhe in einem einfach-proportionalen Verhältnisse stehen, und dass ferner die Concentrationen immer bekannt sind, die Möglichkeit, unser Hämometer genau zu calibriren, und zwar auf absolute Hämoglobinwerthe. Wir brauchen dazu nur einmal eine Lösung von bekanntem Hämoglobingehalte unter bestimmter Schichtendicke zu untersuchen: die abgelesene Zahl bildet den Ausgangspunkt für die weitere Calibrirung der übrigen Scala, welche dann nur noch in einer einfachen Rechnung besteht.

Die Genauigkeit dieser Calibrirung hängt, ausser von der Richtigkeit des Titers der angewendeten Hämoglobinlösung, hauptsächlich von der Zuverlässigkeit jener hämometrischen Ausgangsbestimmung ab. Man wird daher zur Erlangung der grösstmöglichen Sicherheit diese Bestimmung womöglich über verschiedenen Keildicken und unter Anwendung der beschriebenen Controlmethode vornehmen: man wird mit anderen Worten jene Hämoglobinlösung zu verschiedenen Concentrationen weiter verdünnen und jede Concentration abwechselnd in 2 Kammern untersuchen. Aus der Gesammtheit der erhaltenen Zahlen erhält man einen Mittelwerth, welcher als hinreichend genau bezeichnet werden kann.

Es kommt nun vor allen Dingen darauf an, den absoluten Gehalt einer gegebenen Lösung an reinem Hämoglobin festzustellen.

Zu diesem Ziele kann man auf zwei verschiedene Weisen gelangen: entweder bestimmt man den Hämoglobingehalt mit Hülfe des Spektrophotometers oder direct durch Abdampfen und Wägung der Trockensubstanz aus einem Theile der Lösung. Die erste Methode ist die bequemste, denn sie kann mit irgend welchem frischen Blute geschehen, verlangt aber den delicaten Spektrophoto-

meter und hinreichende Uebung in seinem Gebrauche; die zweite Methode ist etwas complicirter, verlangt die zeitraubende Darstellung eines reinen Hämoglobinpräparates, führt aber ebenfalls zu genauen Resultaten. (Letztere Methode wurde übrigens durch v. Noorden[1]) zur Feststellung der Absorptionsverhältnisse A_0 und A_0' für das Spektrophotometer angewendet.)

Als Beispiel möge hier die directe Graduirung angeführt werden, welche wir für eines unserer neuen Hämometer vorgenommen haben.

Aus frischem Pferdeblut wurde eine hinreichende Menge von reinem Hämoglobin dargestellt, welches nach dreimaliger Umkrystallisation als genügend rein angesehen werden durfte. Mit destillirtem Wasser wurde aus dem Krystallbrei eine möglichst concentrirte Lösung hergestellt: diese wurde sodann sorgfältig filtrirt und folgendermaassen weiter verarbeitet:

150 ccm, sehr genau mittelst einer Bürette abgemessen, kamen in eine ausgeglühte und gewogene Platinschale.

60 ccm, ebenfalls mit der Bürette genau gemessen, wurden in ein mit eingeschliffenem Stöpsel verschliessbares Glasgefäss gegeben.

Der Rest der concentrirten Lösung diente zur Herstellung der Verdünnungen für den Hämometer.

Die beiden abgemessenen Portionen wurden im Vacuum bei einer Temperatur von circa 60° langsam eingedampft, was circa 5 Tage in Anspruch nahm, hierauf im Luftbade bis zur Gewichtsconstanz eingetrocknet, was wiederum ungefähr 5 Tage dauerte. — Die Wägung ergab an Trockensubstanz in Procenten der angewendeten Lösung

in der Platinschale . . . . 1,3712 Proc.
im Glasgefäss . . . . 1,3705 „

Im Mittel enthielt also die concentrirte Stammlösung **1,3708** Proc. Hämoglobin.

Nun war unterdessen der Rest der Stammlösung am gleichen Tage ihrer Herstellung folgendermaassen hämometrirt worden:

Mittelst einer Bürette und feiner Pipetten wurden die Verdünnungen hergestellt:

1. 20 ccm Stammlösung + 480 Wasser
2. 20 „ „ + 600 „
3. 20 „ „ + 760 „

1) Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. IV. S. 9. 1880.



Diese Lösungen wurden sorgfältig filtrirt und in 2 Kammern von 15 und 12 mm Höhe an dem zu calibrirenden Hämometer untersucht. Für jede Kammerfüllung geschahen 10 Ablesungen. Die Lösung 2 wurde 2 mal untersucht. Es wurden folgende Hämometerwerthe erhalten (Mittel aus 10 Ablesungen):

Lösung	Kammer	Hämometerscala	Umgerechnet auf Kammer 15	Mittel
1	15 12	68,8 54,4	68,8 68,0	68,40
2	15 12 15 12	55,9 44,4 55,2 43,6	55,9 55,5 55,2 54.5	55,27
3	15 12	44,7 35,2	44,7 44.0	44,35

Die Werthe für die Kammer von 12 mm Höhe wurden jeweils auf die höhere Kammer umgerechnet, nach der angegebenen Controlmethode.

Die Verdünnungen stehen aber zu einander im Verhältniss von **25 : 31 : 39.** Rechnen wir nun nach diesem Verhältniss die gefundenen 3 Mittelwerthe auf die Verdünnung 2 um, so erhält man

$$\left.\begin{array}{l} 25/31 \text{ von } 68{,}40 = \mathbf{55{,}16} \\ 31/31 \text{ von } 55{,}27 = \mathbf{55{,}27} \\ 39/31 \text{ von } 44{,}35 = \mathbf{55{,}79} \end{array}\right\} \text{Mittel} = \mathbf{55{,}41.}$$

Die Mittelzahl aus diesen 3 Werthen ist = **55,41.** Es entspricht also die Verdünnung 1/31 in einer Schichtendicke von 15 mm der Hämometerzahl **55,41.** Da nun aber die Stammlösung, wie wir gesehen haben, 1,3708 Proc. Hämoglobin ententhielt, so enthält diese Verdünnung 1/31 nur 0,04422 Proc. oder **442,2 mg** Hämoglobin pro 1000 ccm Lösung. Diese Zahl bildet nun den Ausgangspunkt für unsere Calibrirung: sie entspricht der Hämometerzahl 55,41. Die Hämoglobinmengen für die übrigen Theilstriche der Scala werden einfach nach der Proportion berechnet:

$$\mathbf{55{,}41 : 442{,}2 = Sc : x,}$$

wobei Sc einen beliebigen Theilstrich der Scala und x den gesuchten entsprechenden Hämoglobinwerth in Milligrammen pro 1000 ccm der untersuchten Lösung bezeichnet. So wird beispielsweise der

$$\text{Hämometerzahl } \mathbf{60} \text{ entsprechen } \frac{60 \,.\, 442{,}2}{55{,}41} = \mathbf{478{,}8 \text{ mg}}$$

$$\text{und der Zahl } \mathbf{25} \,\ldots\ldots\, \frac{25 \,.\, 442{,}2}{55{,}41} = \mathbf{199{,}4 \text{ mg}} \text{ u. s. w.}$$

Hätte man nun zum Beispiel in einer regelrechten Blutuntersuchung am Menschen bei einer Verdünnung von 1/400 die Hämo-

meterzahl 25 bei einer Kammerhöhe von 15 mm gefunden, so hätte man einen Hämoglobingehalt des Blutes 400 × 199,4 = 79760 mg pro 1000 g Blut = 7,97 Proc.

Man thut nun gut, ein für allemal für sämmtliche Hämometertheilstriche die entsprechenden Hämoglobinwerthe in einer Tabelle zusammenzustellen. Bei einer Hämoglobinbestimmung braucht man dann nur noch die entsprechende Verdünnung in Rechnung zu ziehen, vorausgesetzt, dass die Untersuchung mit derselben Kammer geschah. Wurde aber eine andere — niedrigere oder höhere — Kammer angewendet, so müssten die Werthe selbstverständlich nach dem Verhältniss der Kammerhöhen umgerechnet werden.

Es liegt auf der Hand, dass von einem solchen einmal genau calibrirten Hämometer aus weitere Hämometer calibrirt werden können: es brauchen nur einige beliebige Lösungen abwechselnd mit den verschiedenen Apparaten untersucht zu werden.

Um noch kurz auf die praktische Verwendung des Fleischl-Miescher'schen Hämometers zurückzukommen, so möge hier noch erwähnt sein, dass es praktisch erscheint, das Instrument in zwei verschiedenen Ausstattungen herzustellen. — Das eine — vollständigere — Instrument, dasjenige, welches auch wir immer benutzt haben, würde mit 2 Melangeurs und zwei verschieden hohen Kammern versehen: es würde sich namentlich für klinische Zwecke eignen, wo es auf grösstmögliche Genauigkeit ankommt; das andere — einfachere — Instrument, für die gewöhnlichen Bedürfnisse des praktischen Arztes bestimmt, wäre mit einem einzigen Melangeur und einer einzigen Kammer ausgestattet. Es könnten noch zur Vereinfachung nach einer einmaligen definitiven Calibrirung die Hämoglobinwerthe für die entsprechende Kammer direct auf den Keilrahmen gravirt werden. Immerhin würde aber für diesen Apparat der grosse Vortheil der Selbstcontrolirung wegfallen.

Betrachten wir zum Schlusse noch einmal die ganze Reihe der angeführten Controluntersuchungen, so geht aus denselben unzweideutig hervor, dass der Fleischl-Miescher'sche Hämometer in seiner jetzigen Form zu den zuverlässigsten hämometrischen Instrumenten gehört, da bei einiger Uebung eine Fehlergrenze von circa 1 Proc. der Scala erreicht wird, was in absoluten Hämoglobinwerthen ungefähr 0,15 Proc. betragen mag, eine Genauigkeit, welche nicht erheblich geringer ist als diejenige, welche mit dem Spektrophotometer erreicht wird.

Auf alle Fälle lässt dieser neue Apparat den ursprünglichen Fleischl'schen Hämometer, sowie sämmtliche anderen colorimetrischen Instrumente (Gowers, Malassez u. A.) weit hinter sich, während es, verglichen mit anderen genauen Apparaten (Spektrophotometer — Doppelpipette von Hoppe-Seyler), den grossen Vortheil der einfachen und bequemen Handhabung bietet.

Die vorliegende Untersuchung geschah im physiologischen Laboratorium in Basel; sie wurde auf Anregung und unter der Leitung von weil. Prof. F. Miescher begonnen und nach dessen Tode unter der dankenswerthen Controle von Herrn Privatdocent Dr. A. Jaquet, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank ausspreche, zu Ende geführt.

Auch Herrn Prof. Dr. R. Metzner, der mir nach dem Tode von Prof. Miescher sämmtliche Hülfsmittel des Physiologischen Institutes gütigst zur Verfügung stellte, spreche ich meinen aufrichtigen Dank aus.

Tabelle I.

Prüfung der Haltbarkeit der untersuchten Lösungen.

Die angeführten Zahlen sind die Mittelwerthe aus je 10 spektrophotometrischen Einstellungen in der ersten Region (= $\measuredangle\ \varphi$).

Datum	Spektrophotometergrade	A. Pferdeblut. Frisch, defibrinirt, ohne Weiteres mit 1 pro Mille Sodalösung auf ca. 120 verdünnt und abfiltrirt.	Datum	Spektrophotometergrade	C. Pferdeblut. Frisch, defibrinirt, centrifugirt. Der Blutkörperchenbrei mehrere Male mit 0,8—1,0 proc. NaCl-Lösung gewaschen und jeweils nach 1/4 Std. wiederum centrifugirt. Nach 3 maliger Wiederholung dieser Procedur mit 1 pro Mille Sodalösung auf ca. 140 verdünnt und filtrirt.
25. April	67,69		25. April	67,34	
27. „	68,19		27. „	68,48	
28. „	67,77		28. „	68,57	
29. „	67,48		29. „	68,50	
30. „	67,66		30. „	68,13	
1. Mai	67,07		1. Mai	68,14	
27. April	56,74	B. Hundeblut. Lösung wie bei A.	27. April	74,13	D. Hundeblut. Gleiche Procedur wie bei C.
28. „	56,55		28. „	74,90	
29. „	56,19		29. „	74,07	
30. „	55,61		30. „	74,41	

Datum	Spektrophotometergrade	E. Pferdeblut. Frisch, defibrinirt und centrifugirt. Aus dem Blutkörperchenbrei ohne Weiteres eine Lösung mit 1 pro Mille Soda auf ca. 200 hergestellt und filtrirt.
6. Mai	66,66	
7. „	66,75	
8. „	66,63	
9. „	66,63	

Datum	Spektrophotometergrade	F. Reines krystallin. Hämoglobin.	Datum	Spektrophotometergrade	G. Reines krystallin. Hämoglobin.
11. Mai	70,67	Aus Pferdeblut dargestellt, mit 1 pro Mille Sodalösung verdünnt und filtrirt.	18. Mai	72,05	Aus Pferdeblut dargestellt, mit 1 pro Mille Sodalösung verdünnt und filtrirt.
15. „	70,48		19. „	71,20	
18. „	70,67		22. „	71,45	
22. „	70,36		26. „	71,18	
26. „	70,40		1. Juni	70,22	
1. Juni	70,13				

Tabelle II.

Prüfung der Empfindlichkeit des Auges für hämometrische Bestimmungen.

Lösung von reinem Hämoglobin. 16 Beobachtungen à 10 Ablesungen innerhalb eines Tages. Kammer von 18 mm Höhe.

Zeit der Beobachtung	Mittelwerth aus je 10 Ablesungen	Abweichungen vom Gesammtmittelwerth	Quadrate der Abweichungen
9 h 30 m	52,8	0,08	0,0064
9 h 45 m	53,2	0,48	0,2304
10 h — m	52,9	0,18	0,0324
10 h 15 m	53,0	0,28	0,0784
10 h 30 m	52,9	0,18	0,0324
10 h 45 m	52,9	0,18	0,0324
11 h — m	53,0	0,28	0,0784
11 h 15 m	52,8	0,08	0,0064
4 h 30 m	52,5	0,22	0,0484
4 h 45 m	52,3	0,42	0,1764
5 h — m	52,9	0,18	0,0324
5 h 15 m	52,6	0,12	0,0144
5 h 30 m	52,9	0,18	0,0324
5 h 45 m	52,2	0,52	0,2704
6 h — m	52,3	0,42	0,1764
6 h 15 m	52,3	0,42	0,1764
Gesammtmittel	52,72	Summe der Quadrate	1,4244

Hieraus ergiebt sich:

Wahrscheinlicher Fehler . . . = ± 0,208 = 0,39 Proc. }
Mittlerer Fehler . . . . = ± 0,308 = 0,58 „ } des Mittelwerthes.
Grösste Abweichung vom Mittel = — 0,52 = 0,98 „ }

Tabelle III.

Prüfung der individuellen Unterschiede in den hämometrischen Bestimmungen.

Verschiedene Blutlösungen unter denselben Verhältnissen nach einander von 2 und 3 Beobachtern[1]) hämometrirt.

Eg.	V.	Eg.	V.	V.	K.	V.	K.	K.	V.
20	21	22	22	46	48	56	59	57	58
20	20	21	20	46	48	58	57	59	56
21	20	22	19	47	48	56	56	57	58
20	19	21	21	46	46	56	55	57	57
19	21	21	21	47	46	58	54	57	58
21	21	20	19	48	45	57	57	56	58
				47	47		54		
				46	47				
20,2	20,3	21,1	20,3	46,6	46,9	56,8	56,0	57,2	57,5

K.	V.	V.	K.	M.	Eg.	V.	K.	V.	K.	V.
58	55	78	78	75	75	76	65	67	69	70
59	57	76	74	75	77	77	63	65	70	70
58	58	76	77	75	75	76	63	65	69	70
59	56	76	74	75	75	74	64	65	68	70
57	58	74	74		77	74	63	65	70	72
56	58	75	73		76	76	64	65	69	68
		73	73				65	63	68	68
		73					64	65	69	70
							63	64		
							65	64		
57,8	57,0	75,1	74,7	75,0	75,8	75,5	63,9	64,8	69,0	69,7

K.	V.	K.	V.	K.	V.	K.	V.
93	83	107	103	113	105	118	115
90	87	107	100	110	103	119	117
91	89	108	102	111	104	116	116
90	89	106	104	110	107	116	113
89	88	104	103	110	107	117	114
90	91	104	98	110	108	117	110
			102				
			105				
90,5	87,8	106,0	102,1	110,7	105,7	117,1	114,1

1) Beobachter V. und K. vollkommen emmetrop. Eg. und M. myop. Alle mit vollständig intactem Farbensinn.

Tabelle IV.

Prüfung des Glaskeiles und der Graduirung.

Verdünnungen der Stammlösung	Dieselben in Hundertstel abgerundet	Hämometer-scalentheile	Dieselben auf die Verdünnung 1/4 umgerechnet	Abweichungen vom Mittel	Quadrate der Abweichungen
1/7	14,3	26,5	46,37	1,88	3,5344
1/6,5	15,4	29,0	47,12	1,13	1,2769
1/6	16,6	32,4	48,60	0,35	0,1225
1/5,5	18,2	36,4	50,05	1,80	3,2400
1/5	20,0	39,0	48,75	0,50	0,2500
1/4,5	22,2	42,1	47,35	0,90	0,8100
1/4	25,0	48,4	48,40	0,15	0,0225
1/3,5	28,6	55,4	48,47	0,22	0,0484
1/3	33,3	65,6	49,20	0,95	0,9025
		Gesammtmittel	48,25	Summe der Quadrate	10,2072

Hieraus:

Wahrscheinl. Fehler $= \pm 0,76 =$ **1,57** Proc.
Mittlerer Fehler $= \pm 1,13 =$ **2,34** -
Grösste Abweichung $= - 1,88 =$ **3,89** -



Fig. 3.

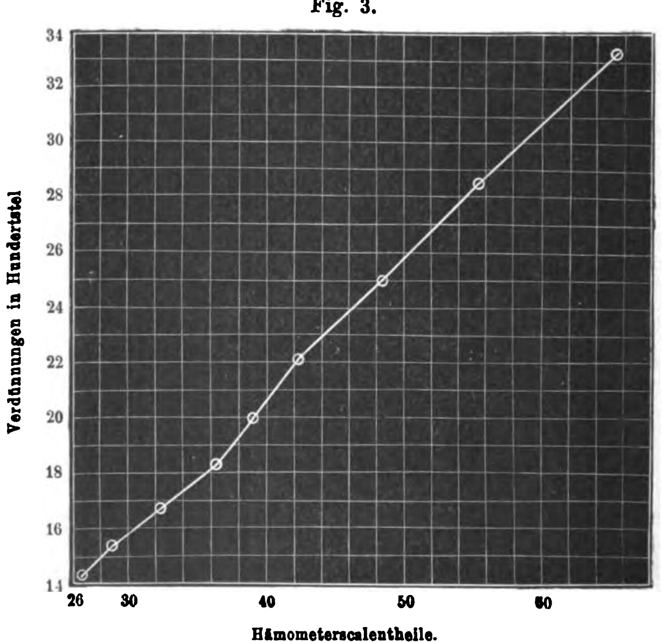


Tabelle V.

Prüfung des Glaskeiles und der Scala.

Verdünnung der Stammlösung	Hämometer-scalentheile	Dieselben umgerechnet	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
1/7	29,22	40,91	1,41	1,9881	**1.** Hämometer Nr. I. 2 Kammern von verschiedener Höhe. Sämmtl. Werthe auf die Verdünnung 1/5 umgerechnet. Untersuchung innerhalb 2 Tagen. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 0,798 = 1,88 Proc. Mittlerer F. = ± 1,184 = 2,8 „ Grösste Abw. = — 2,01 = 4,7 „
1/6,5	31,01	40,31	2,01	4,0401	
1/6	35,76	42,91	0,59	0,3481	
1/5,5	39,03	42,93	0,61	0,3721	
1/5	43,57	43,57	1,25	1,5625	
1/4,5	46,54	41,89	0,43	0,1849	
1/4	52,72	42,17	0,15	0,0225	
1/3,5	60,37	42,26	0,06	0,0036	
1,3	73,27	43,96	1,64	2,6896	
Gesammtmittel		42,32	Summe d. Quadrate	11,2115	
1/3	59,11	50,66	2,08	4,3264	**2.** Hämometer Nr. I. Zwei Kammern. Sämmtl. Werthe auf die Verdünnung 1/3,5 umgerechnet. Untersuchung innerhalb 3 Tagen. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 1,197 = 2,46 Proc. Mittlerer F. = ± 1,774 = 3,65 „ Grösste Abw. = — 2,96 = 6,09 „
1/3,5	49,74	49,74	1,16	1,3456	
1/4	42,75	48,85	0,27	0,0729	
1/5	33,30	47,57	1,01	1,0201	
1/6	28,60	49,04	0,46	0,2116	
1/7	22,81	45,62	2,96	8,7616	
Gesammtmittel		48,58	Summe d. Quadrate	15,7382	
1/3	84,06	50,43	1,13	1,2769	**3.** Hämometer Nr. 1. Eine Kammer. Zwei Beobachter. Ein Tag. Werthe auf 1/5 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 0,69 = 1,34 Proc. Mittlerer F. = ± 1,027 = 1,99 „ Grösste Abw. = — 1,13 = 2,19 „
1/4	65,24	52,19	0,63	0,3969	
1/5	50,99	50,99	0,57	0,3249	
1/6	43,87	52,64	1,08	1,1664	
Gesammtmittel		51,56	Summe d. Quadrate	3,1651	
1/3	76,92	46,15	0,71	0,5041	**4.** Hämometer Nr. I. Eine Kammer. Zwei Beobachter. Ein Tag. Werthe auf 1/5 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 0,342 = 0,73 Proc. Mittlerer F. = ± 0,507 = 1,08 „ Grösste Abw. = — 0,71 = 1,51 „
1/4	58,80	47,04	0,18	0,0324	
1/5	46,93	46,93	0,07	0,0049	
1/6	39,45	47,34	0,48	0,2304	
Gesammtmittel		46,86	Summe d. Quadrate	0,7718	
1/1,5	92,06	46,03	1,61	2,5921	**5.** Hämometer Nr. I. Beob. wie bei 4. Werthe auf 1/3 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 1,11 = 2,50 Proc. Mittlerer F. = ± 1,64 = 3,70 „ Grösste Abw. = — 1,68 = 3,78 „
1/2	66,75	44,50	0,08	0,0064	
1/3	42,74	42,74	1,68	2,8224	
Gesammtmittel		44,42	Summe d. Quadrate	5,4209	

Verdünnung der Stammlösung	Hämometer-scalentheile	Dieselben umgerechnet	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
1/5	68,31	48,79	0,68	0,4624	**6.** Hämometer Nr. I. Beob. wie bei 4. Werthe auf 1/7 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 0,436 = 0,91 Proc. Mittlerer F. = ± 0,647 = 1,34 „ Grösste Abw. = — 0,68 = 1,41 „
1/6	56,06	48,05	0,06	0,0036	
1/7	47,50	47,50	0,61	0,3721	
Gesammtmittel		48,11	Summe d. Quadrate	0,8381	
1/2	73,15	48,77	0,24	0,0576	**7.** Hämometer Nr. I. Beob. wie bei 4. Werthe auf 1/3 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 1,135 = 2,33 Proc. Mittlerer F. = ± 1,68 = 3,46 „ Grösste Abw. = — 1,79 = 3,69 „
1/3	46,74	46,74	1,79	3,2041	
1/4	37,56	50,08	1,55	2,4025	
Gesammtmittel		48,53	Summe d. Quadrate	5,6642	
1/160	79,7	42,50	1,09	1,1881	**8.** Hämometer Nr. II. Eine Kammer. Beobachtung innerhalb eines Tages. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 1,021 = 2,34 Proc. Mittlerer F. = ± 1,513 = 3,47 „ Grösste Abw. = + 2,31 = 5,29 „ Alle Werthe auf 1/300 umgerechnet.
1/184	73,6	45,14	1,55	2,4025	
1/200	66,5	44,33	0,74	0,5476	
1/240	52,6	42,08	1,51	2,2801	
1/300	45,9	45,90	2,31	5,3361	
1/320	40,0	42,66	0,93	0,8649	
1/400	31,9	42,53	1,06	1,1236	
Gesammtmittel		43,59	Summe d. Quadrate	13,7429	
1/6	24,71	49,42	1,51	2,2801	**9.** Hämometer Nr. III. Zwei Kammern. Beobachtung in einem Tage. Alle Werthe auf die Verdünnung 1/3 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 0,971 = 1,90 Proc. Mittlerer F. = ± 1,44 = 2,82 „ Grösste Abw. = — 2,05 = 4,02 „
1/5	29,33	48,88	2,05	4,2025	
1/4,5	34,00	51,00	0,07	0,0049	
1/4	37,58	50,11	0,82	0,6724	
1/3,5	42,87	50,01	0,92	0,8464	
1/3	52,88	52,88	1,95	3,8025	
1/2,5	63,50	52,92	1,99	3,9601	
1/2	77,31	51,54	0,61	0,3721	
1/1,5	103,20	51,60	0,67	0,4489	
Gesammtmittel		50,93	Summe d. Quadrate	16,5899	
1/6	25,16	50,32	0,38	0,1444	**10.** Hämometer Nr. IV. Zwei Kammern. Beobachtung an einem Tage. Alle Werthe auf die Verdünnung 1/3 umgerechnet. Hieraus: Wahrsch. F. = ± 1,003 = 1,97 Proc. Mittlerer F. = ± 1,487 = 2,93 „ Grösste Abw. = — 2,17 = 4,28 „
1/5	29,12	48,53	2,17	4,7089	
1/4,5	35,08	52,62	1,92	3,6864	
1/4	37,28	49,71	0,99	0,9801	
1/3,5	42,12	49,14	1,56	2,4336	
1/3	52,35	52,35	1,65	2,7225	
1/2,5	62,72	52,27	1,57	2,4649	
1/2	76,81	51,21	0,51	0,2601	
1/1,5	100,30	50,15	0,55	0,3025	
Gesammtmittel		50,70	Summe d. Quadrate	17,7034	

Verdünnung der Stammlösung	Hämometer-scalentheile	Dieselben umgerechnet	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
1/2	74,50	49,66	1,16	1,3456	11.
1/2,5	59,60	49,66	1,16	1,3456	Hämometer Nr. IV. Eine Kammer.
1/3	48,25	48,25	0,25	0,0625	Beobachtung an einem Tage. Alle
1/3,5	40,91	47,72	0,78	0,6084	Werthe auf die Verdünnung 1/3 bez.
1/4	35,41	47,21	1,29	1,6641	Hieraus:
					Wahrsch. F. = ± 0,756 = 1,55 Proc.
Gesammtmittel		48,50	Summe d. Quadrate	5,0262	Mittlerer F. = ± 1,121 = 2,31 „
					Grösste Abw. = — 1,29 = 2,66 „

Tabelle VI.

Einheitliche Concentration in verschiedenen Schichtendicken.

Höhe der Kammer in Millimetern	Abgelesene Scalentheile	Umgerechnet auf die Kammer 15	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
11,7	39,70	50,89	0,15	0,0225	
12	40,30	50,37	0,67	0,4489	Hämometer Nr. III. An jeder Kammer 20 Ablesungen. Je 2 Füllungen.
12,9	44,85	52,14	1,10	1,2100	Beobachtung innerhalb eines Tages.
15	51,85	51,85	0,81	0,6561	Hieraus:
17	57,50	50,73	0,31	0,0961	Wahrsch. F. = ± 0,523 = 1,025 Proc.
18	60,35	50,28	0,76	0,5776	Mittlerer F. = ± 0,776 = 1,52 „
Gesammtmittel		51,04	Summe d. Quadrate	3,0112	Grösste Abw. = ± 1,10 = 2,15 „

Fig. 4.

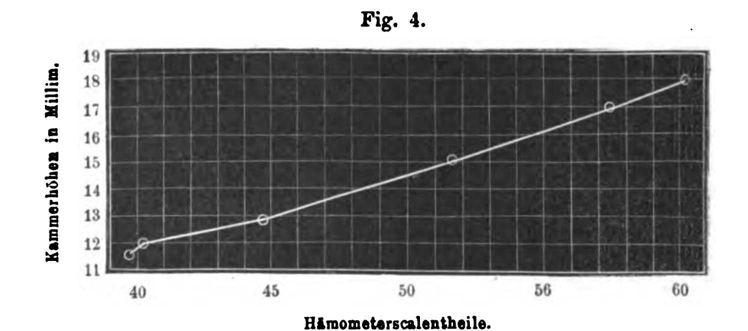


Tabelle VII.

Prüfung der Verdünnungen.

Nach den Concentrationen zusammengestellt.

Verdünnung	Art der Verdünnung	Hämometer-scalentheile	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
1/200	Wage	83,01	0,67	0,4489	
	Mél. 1	83,60	0,08	0,0064	Wahrsch. F. = ± 0,821 = 0,98 Proc.
	Mél. 5	85,42	1,74	3,0276	Mittlerer F. = ± 1,22 = 1,45 „
	Mél. S.	82,70	0,98	0,9604	Grösste Abw. = + 1,74 = 2,08 „
Gesammtmittel		83,68	Summe d. Quadrate	4,4433	
1/300	Wage	57,25	1,20	1,4400	
	Mél. 1	58,20	0,25	0,0625	Wahrsch. F. = ± 0,642 = 1,10 Proc.
	Mél. 5	59,47	1,02	1,0404	Mittlerer F. = ± 0,952 = 1,63 „
	Mél. S.	58,87	0,42	0,1764	Grösste Abw. = — 1,20 = 2,05 „
Gesammtmittel		58,45	Summe d. Quadrate	2,7193	
1/400	Wage	40,14	1,65	2,7225	
	Mél. 1	42,96	1,17	1,3689	Wahrsch. F. = ± 0,8265 = 1,98 Proc.
	Mél. 5	41,66	0,13	0,0169	Mittlerer F. = ± 1,225 = 2,93 „
	Mél. S.	42,42	0,63	0,3969	Grösste Abw. = — 1,65 = 3,95 „
Gesammtmittel		41,79	Summe d. Quadrate	4,5052	

Nach den Verdünnungsarten zusammengestellt.

Art der Verdünnung	Verdünnung	Hämometer-scalentheile	Dieselben auf die Verdünng. 1/300 bezogen	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
Wage	1/200	83,01	55,34	0,03	0,0009	Wahrsch. F. = ± 1,258 = 2,27 Proc.
	1/300	57,25	57,25	1,88	3,5344	Mittlerer F. = ± 1,865 = 3,37 „
	1/400	40,14	53,52	1,85	3.4225	Grösste Abw. = + 1,88 = 3,40 „
Gesammtmittel			55,37	Summe d. Quadrate	6,9578	
Mél. 1	1/200	83,60	55,73	1,34	1,7956	Wahrsch. F. = ± 0,842 = 1,48 Proc.
	1/300	58,20	58,20	1,13	1,2769	Mittlerer F. = ± 1,25 = 2,19 „
	1/400	42,96	57,28	0,21	0,0441	Grösste Abw. = — 1,34 = 2,35 „
Gesammtmittel			57,07	Summe d. Quadrate	3,1166	
Mél. 5	1/200	85,42	56,94	0,38	0,1444	Wahrsch. F. = ± 1,34 = 2,34 Proc.
	1/300	59,47	59,47	2,15	4,6225	Mittlerer F. = ± 1,99 = 3,48 „
	1/400	41,66	55,54	1.78	3,1684	Grösste Abw. = + 2,15 = 3,75 „
Gesammtmittel			57,32	Summe d. Quadrate	7,9358	
Mél. S.	1/200	82,70	55,13	1,72	2,9584	Wahrsch. F. = ± 1,27 = 2,24 Proc.
	1/300	58,87	58,87	2,02	4,0804	Mittlerer F. = ± 1,89 = 3,32 „
	1/400	42,42	56,56	0,29	0,0841	Grösste Abw. = + 2,02 = 3,55 „
Gesammtmittel			56,85	Summe d. Quadrate	7,1229	

Tabelle VIII.

Alter Hämometer mit vier zugehörigen Capillarpipetten

Berechnung nach den einzelnen Capillaren

Hämometer-scala	Abweichgn. vom Mittel	Quadrate der Abweichungen	Bemerkungen
83,7	1,93	3,7249	Wahrsch. Fehler
82,1	0,33	0,1089	= ± 3,323 = 4,06%
76,0	5,77	33,2929	Mittlerer Fehler
76,1	5,67	32,1489	= ± 4,93 = 6,02%
88,6	6,83	46,6489	Grösste Abw.
84,1	2,33	5,4289	= + 6,83 = 8,35%
			Capill. A.
81,77		121,3534	
76,1	0,77	0,5929	Wahrsch. Fehler
75,8	1,07	1,1449	= ± 3,24 = 4,21%
83,2	6,33	40,0689	Mittlerer Fehler
71,4	5,47	29,9209	= ± 4,85 = 6,31%
72,7	4,17	17,3889	Grösste Abw.
82,0	5,13	26,3169	= + 6,33 = 8,23%
			Capill. B.
76,87		115,4334	
74,8	2,57	6,6049	Wahrsch. Fehler
81,7	4,33	18,7489	= ± 2,62 = 3,39%
74,0	3,37	11,3569	Mittlerer Fehler
74,4	2,97	8,8209	= ± 3,89 = 5,03%
76,5	0,87	0,7569	Grösste Abw.
82,8	5,43	29,4849	= + 5,43 = 7,0%
			Capill. C.
77,37		75,7734	
78,1	3,95	15,6025	Wahrsch. Fehler
89,9	7,85	61,6225	= ± 3,99 = 4,86%
88,3	6,25	39,0625	Mittlerer Fehler
76,8	5,25	27,5625	= ± 5,917 = 7,21%
82,7	0,65	0,4225	Grösste Abw.
76,5	5,55	30,8025	= + 7,85 = 9,56%
			Capill. D.
82,05		175,0750	

Berechnung sämmtlicher Werthe zusammen

Hämometer-scala	Abweichgn. vom Mittel	Quadrate der Abweichungen	Bemerkungen
83,7	4,19	17,5561	
82,1	2,59	6,7081	
76,0	3,51	12,3201	
76,1	3,41	11,6281	
88,6	9,09	82,6281	
84,1	4,59	21,0681	
76,1	3,41	11,6281	
75,8	3,71	13,7641	
83,2	3,69	13,6161	Wahrsch. Fehler
71,4	8,11	65,7721	= ± 3,52 = 4,42%
72,7	6,81	46,3761	Mittlerer Fehler
82,0	2,49	6,2001	= ± 5,218 = 6,56%
74,8	4,71	22,1841	Grösste Abw.
81,7	2,19	4,7961	= + 10,39 = 13,06%
74,0	5,51	30,3601	
74,4	5,11	26,1121	
76,5	3,01	9,0601	
82,8	3,29	10,8241	
78,1	1,41	1,9881	
89,9	10,39	107,9521	
88,3	8,79	77,2641	
76,8	2,71	7,3441	
82,7	3,19	10,1761	
76,5	3,01	9,0601	
79,51		626,3864	

Tabelle IX.

Vergleichende Untersuchung mit dem alten und dem neuen Hämometer.

Alte Methode				Neue Methode			
Nummer	Hämometerscala	Abweichungen vom Mittel	Quadrate der Abweichungen	Nummer	Hämometerscala	Abweichungen vom Mittel	Quadrate der Abweichungen
1	64,9	5,83	33,9889	1	59,3	0,13	0,0169
2	68,9	9,83	96,6289	2	57,1	2,07	4,2849
3	56,8	2,27	5,1529	3	60,1	0,93	0,8649
4	62,1	3,03	9,1809	4	58,5	0,67	0,4489
5	50,7	8,37	70,0569	5	59,3	0,13	0,0169
6	57,6	1,47	2,1609	6	59,8	0,63	0,3969
7	62,6	3,53	12,4609	7	59,2	0,03	0,0009
8	56,8	2,27	5,1529	8	59,4	0,23	0,0529
9	51,6	7,47	55,8009	9	59,6	0,43	0,1849
10	58,7	0,37	0,1369	10	59,4	0,23	0,0529
Mittel	59,07	Summe d. Quadrate	290,7210	Mittel	59,17	Summe d. Quadrate	6,3210

Alte Methode	Neue Methode
Wahrsch. F. = ± 3,83 = 6,48 Proc.	Wahrsch. F. = ± 0,565 = 0,94 Proc.
Mittlerer F. = ± 5,68 = 9,62 „	Mittlerer F. = ± 0,838 = 1,41 „
Grösste Abw. = + 9,83 = 16,64 „	Grösste Abw. = — 2,07 = 3,49 „

Alte Methode				Neue Methode			
Nummer	Hämometerscala	Abweichungen vom Mittel	Quadrate der Abweichungen	Nummer	Hämometerscala	Abweichungen vom Mittel	Quadrate der Abweichungen
1	70,30	0,78	0,6084	1	41,8	0,36	0,1296
2	68,10	1,42	2,0164	2	42,3	0,14	0,0196
3	74,0	4,48	20,0704	3	42,2	0,04	0,0016
4	68,7	0,82	0,6724	4	41,9	0,26	0,0676
5	74,3	4,78	22,8484	5	42,1	0,06	0,0036
6	68,6	0,92	0,8464	6	42,3	0,14	0,0196
7	66,3	3,22	10,3684	7	42,4	0,24	0,0576
8	73,8	4,28	18,3184	8	42,4	0,24	0,0576
9	65,1	4,42	19,5364	9	42,0	0,16	0,0256
10	66,0	3,52	12,3904	10	42,2	0,04	0,0016
Mittel	69,52	Summe d. Quadrate	107,6760	Mittel	42,16	Summe d. Quadrate	0,3840

Alte Methode	Neue Methode
Wahrsch. F. = ± 2,33 = 3,75 Proc.	Wahrsch. F. = ± 0,139 = 0,33 Proc.
Mittlerer F. = ± 3,459 = 4,97 „	Mittlerer F. = ± 0,2066 = 0,49 „
Grösste Abw. = + 4,78 = 6,87 „	Grösste Abw. = — 0,36 = 0,854 „

Tabelle X.

Controluntersuchungen mit Fingerblut.

1. 3 Mélangeurs, je 3 mal gefüllt, dazu jedesmal neue Blutentnahme.
2. 2 Mélangeurs, jedesmal aus dem gleichen Tropfen Blut gefüllt.

Mélangeur	Hämometer-scala	Ab-weichungen vom Mittel	Quadrate der Ab-weichungen	Bemerkungen
Nr. 1	52,15 51,80 51,27	0,10 0,25 0,78	0,0100 0,0625 0,6084	**1.** 3 Mélangeurs, je 3 mal gefüllt, jedesmal nach einem neuen Einstich in den Finger. Untersuchung an 2 Kammern, 15 und 12. Verdünnung 1/400. Ganze Beob. innerhalb halb 2 Stunden. Wahrsch. F. = ± 0,3316 = 0,733 Proc. Mittlerer F. = ± 0,566 = 1,087 „ Grösste Abw. = + 0,92 = 1,76 „
Nr. S.	52,97 52,11 51,43	0,92 0,06 0,62	0,8464 0,0036 0,3844	
Nr. 5	51,86 52,83 52,02	0,19 0,78 0,03	0,0361 0,6084 0,0009	
	52,05		2,5607	
Nr. 1 Nr. 5	52,2 52,6	0,0 0,4	0,00 0,16	**2.** 2 Mélangeurs, jedesmal aus dem gleichen Tropfen Blut gefüllt. Eine Kammer. Verdünnung 1/400. Wahrsch. F. = ± 0,621 = 1,19 Proc. Mittlerer F. = ± 0,921 = 1,76 „ Grösste Abw. = — 2,5 = 4,78 „
Nr. 1 Nr. 5	53,1 52,7	0,9 0,5	0,81 0,25	
Nr. 1 Nr. 5	52,4 52,5	0,2 0,3	0,04 0,09	
Nr. 1 Nr. 5	49,7 51,2	2,5 1,0	6,25 1,00	
Nr. 1 Nr. 5	52,3 52,4	0,1 0,2	0,01 0,04	
Nr. 1 Nr. 5	53,0 52,4	0,8 0,2	0,64 0,04	
	52,2		9,33	

XI.

Aus dem physiologischen Laboratorium von weil. Prof. F. Miescher an der Universität in Basel.

Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf die Beschaffenheit des Blutes.

Von

F. Egger, J. Karcher, F. Miescher, F. Suter und E. Veillon.

---

2. Beobachtungen an Menschen und Kaninchen über den Einfluss des Klimas von Arosa (Graubünden, 1890 m) auf das Blut.

Von

Dr. F. Egger.

(Mit 2 Abbildungen.)

In den bekannten Schilderungen vieler Autoren über die Einwirkung der dünnen Luft sehr hochgelegener Gegenden auf die vom Tiefland herkommenden Besucher, wovon z. B. P. Bert in seinem Werke: „Sur la pression barométrique", aus Asien, Amerika und Europa eine so reichhaltige Auswahl mittheilt, findet sich mancherorts die Thatsache erwähnt, dass bei den meisten Neuankömmlingen die anfänglich oft recht beschwerlichen dyspnoischen Symptome: erhöhte Pulsfrequenz, Herzklopfen, beschleunigter Athemrhythmus und verschiedene Anzeichen leichter dyspnoischer Reizung der Nervencentra, wie Kopfschmerz, Schlaflosigkeit u. s. w. im Laufe von ein paar Wochen allmählich verschwinden[1]); dass ferner eingeborene Menschen und Thiere bald mehr, bald weniger immun gegen diese klimatischen Einflüsse sind, dass Indianer noch in Bergwerken über 4000 m schwere Arbeit verrichten, Lamas, Guanacos sich noch in Gegenden von 5000 m Meereshöhe herumtummeln.

Schon P. Bert, indem er sich von der Ursache dieser Anpassung Rechenschaft zu geben versuchte, warf 1877 (l. c. p. 1108) die Frage auf, ob der Organismus dieses Ziel nicht vielleicht durch einen

---

1) Bei L. Bert, l. c. S. 48, 58, 60, 151 (Jacquemont) 166 (Gebr. Schlagintweit).



erhöhten Hämoglobingehalt des Blutes erreiche, und fordert zu bezüglichen Blutuntersuchungen auf. Im März 1882 theilte P. Bert sodann der Académie des sciences mit [1]), dass er von einem in La Paz (Hauptstadt von Bolivia, 3700 m) niedergelassenen Franzosen Proben von Blut verschiedener Thiere — Schaf, Schwein, Hirsch, Lama, Alpaca — aus dieser Gegend erhalten und an diesem Blute ein sehr viel grösseres Absorptionsvermögen für Sauerstoff gefunden habe, als bei unseren einheimischen Herbivoren. Dabei dachte P. Bert zunächst nur an eine langsame, im Laufe vieler Generationen herangezüchtete Anpassung des Organismus an den verminderten Sauerstoffpartiardruck der Höhenluft.

Es mag wohl irgendwie auf diese Anregung von P. Bert zurückzuführen sein, dass im Jahre 1889 F. Viault, Professor der Histologie in Bordeaux eine Reise nach Peru und Bolivia unternahm, mit der Absicht, daselbst die physiologischen Wirkungen des dortigen Klimas zu studiren. Die erste kurze Notiz über seine das Blut betreffenden, höchst überraschenden Ergebnisse wurde am 15. December 1890 der Pariser Akademie vorgelegt[2]). Viault hatte 3 Wochen in Macrococha, einer 4392 m hochgelegenen Minenstation, in Peru zugebracht und nicht nur gefunden, dass, wie P. Bert vermuthet, eingeborene Menschen und Thiere eine ungewöhnlich hohe Blutkörperchenzahl zeigten, sondern auch bei ihm selbst und seinem Begleiter Dr. Mayorga eine Vermehrung der rothen Blutkörperchen binnen 3 Wochen von 5 Millionen per Cubikmillimeter in Lima auf 7,4, resp. 8 Millionen nachgewiesen.

Später stellte Viault ähnliche Beobachtungen in Frankreich auf dem Pic du Midi (Pyrenäen 2877 m) an [3]) und fand gleichfalls, namentlich bei Kaninchen, Hühnern und in geringerem Grade auch an sich selbst, nach mehrwöchentlichem Aufenthalt eine sehr deutliche Zunahme der Blutkörperzahl. Mittelst des Haemochromomètre (von Malassez) constatirte er überdies eine mässige Vermehrung des Hämoglobingehaltes, in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen[4]) an Blut von Schafen und Hunden aus den Cordilleren, welches unter der Gaspumpe an Ort und Stelle (Chicla, 3724 m) einen ungefähr normalen O-Gehalt, nach der Eisenbestimmung jedoch einen ungewöhnlich hohen Farbstoffgehalt zeigte.

Einen gleichfalls ungewöhnlich hohen Eisengehalt — durchschnittlich 70,2 mg Fe auf 100 g Blut, gegenüber 40,3 mg bei Kaninchen

1) Comptes rendus de l'Acad. des sc. 1882. T. XCIV. p. 805.
2) Comptes rendus. T. CXI. p. 917. 3) Ibidem. T. CXIV. p. 1562.
4) Ibidem. T. CXII. p. 295.

der Ebene — fand ferner A. Müntz[1]) im Blute von Kaninchen, die er seit 1883 in der Nähe des Observatoriums auf dem Pic du Midi sich hatte acclimatisiren und vermehren lassen, aber auch bei Schafen, welche blos 6 Wochen an den Abhängen dieses Berges geweidet hatten.

Da ich, aus Gesundheitsrücksichten veranlasst, mich seit mehreren Jahren in Arosa (Canton Graubünden 1890 m) niedergelassen hatte und seit längerer Zeit von dem Wunsche erfüllt war, durch eigene Beobachtungen Einiges zum Verständniss der so auffallenden physiologischen und therapeutischen Wirkungen des Höhenklimas beizutragen, so erregte schon die erste Mittheilung von Viault, von welcher ich noch Ende 1890 durch eine französische medicinische Zeitschrift Kunde erhielt, in hohem Grade mein Interesse.

Auf Anregung und unter Controle von Prof. F. Miescher in Basel habe ich nun eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkung des Aufenthaltes in Arosa auf das Blut angestellt und dabei ähnliche Resultate wie Viault für die grossen Höhen Süd-Amerikas erhalten.

Zur Blutkörperzählung diente mir stets derselbe Thoma-Zeis-sche Apparat, welcher nur für die letzten Beobachtungsreihen mit dem neuen Mélangeur von Miescher ausgestattet war.[2])

Die Abweichungen zwischen zwei Parallelzählungen bewegten sich innerhalb der von Reinert[3]) angegebenen Grenzen; nur ausnahmsweise überstiegen sie 2 Proc.

Sämmtliche untersuchten Personen waren am Abend vorher mit der Post angekommen (Höhendifferenz Chur-Arosa ca. 1300 m) und wurden zum ersten Male am folgenden Morgen untersucht, nachdem sie sich längere Zeit in meinem gleichmässig erwärmten Zimmer aufgehalten hatten.[4])

Die folgenden Untersuchungen geschahen zu gleicher Tageszeit und auch sonst möglichst unter denselben Bedingungen. Die zweite Zählung fand meist 10 bis 20 Tage nach der ersten statt.

Von Beginn der Sommersaison 1891 an bis März 1893 untersuchte ich den Einfluss der Ankunft in Arosa an 27 Personen, 21 Männern,

1) Comptes rendus de l'Académie des scienc. T. CXII. p. 298.

2) Vgl. unten Suter, Karcher und Veillon; s. ferner Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. Jahrg. 1893. S. 830.

3) Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.

4) Dass Dr. Egli-Sinclair auf dem Gipfel des Montblanc abweichende Resultate erhielt, als er den eiskalten, halberstarrten Fingern seiner Begleiter mühsam ein Tröpfchen Blut zur Untersuchung entnahm, ist leicht verständlich. Jahrbuch des Schweizer Alpenclubs 1891/92. Bern 1892.



6 Frauen, von denen 9 gesund, 2 neurasthenisch, 2 chlorotisch und 14 leicht tuberculös afficirt mit sehr gutem Allgemeinbefinden waren.

Bei der zweiten Untersuchung nach 5—21, im Mittel 15 Tagen war in allen Fällen ohne Ausnahme eine Steigerung der Blutkörperzahl zu bemerken, welche im Mittel 16,6 Proc. betrug. Das Minimum war ein Plus von 5,9 Proc. nach 9 Tagen (Nr. 26), das Maximum 48,7 Proc. nach 11 Tagen; der zweitgrösste Zuwachs betrug 28,2 Proc. in 14 Tagen. Es waren dies unzweideutig oligocythämische Individuen mit Anfangsziffern von 3,5 und 4,0 Millionen und entsprechenden Symptomen (Nr. 12 und 19 der Tabelle). Den drittgrössten numerischen Zuwachs von 26 Proc. in 20 Tagen weist auf eine etwas anämische Frau mit 4,1 Millionen bei der Ankunft (Nr. 25). Merkwürdiger Weise wurde auch die oben angegebene Minimalzahl von 5,9 Proc. in 9 Tagen bei einer Frau mit auffallend starken anämischen Symptomen erhalten. Dieser Gegensatz im Verhalten anämischer Individuen verdient von klinischer Seite alle Beachtung.

Sehen wir von obigen vier anämischen Individuen ab, so ergiebt sich bei den übrigen 23 ein mittlerer Zuwachs von 14,7 Proc. in durchschnittlich 15 Tagen. Halten wir uns an die 9 Beobachtungen an gesunden, mehr oder weniger kräftigen Individuen (Nr. 1, 4, 5, 13, 14, 15, 16, 20, 22), so ergiebt sich derselbe Durchschnittszuwachs von 14,7 Proc. in durchschnittlich 16,4 Tagen; Maximum 25,3 Proc. in 19, Minimum 6,5 Proc. in 21 Tagen.

Der in meiner vorläufigen Mittheilung am Congress für innere Medicin betonte Unterschied zu Gunsten der Phthisiker[1]) beruhte also nur auf den oligocythämischen Personen.

In 13 von den 27 Fällen war es mir möglich, später noch eine oder mehrere weitere Zählungen anzustellen. Die Tabelle I (S. 430 u. 431) giebt eine Uebersicht über die bezüglichen Resultate.

Auf den ersten Blick ist ersichtlich, dass hier bedeutende individuelle Unterschiede vorkommen. Es sind Fälle vermerkt, wo die nach 11, 13, 15, 19 Tagen erzielte Blutkörperzahl nach 23, 24, 39, 38 Tagen keine erkennbare Veränderung erlitt; daneben finden wir andere Personen, bei welchen die nach 14, 18, 21 Tagen erreichte Vermehrung nach weiteren 33—80 Tagen noch merklich zunahm. Wie mir scheint, hat man dabei zu unterscheiden zwischen der unmittelbaren Reaction des einmal gegebenen functionsfähigen hämopoetischen Gewebes, welche binnen 11—18 Tagen bei vielen, wo

1) Verhandl. des XII. Congresses f. innere Medicin. Wiesbaden 1893. S. 263.

TABELLE I.

Versuchs-nummer	Geschlecht	Alter in Jahren	Datum der I. Zählung	Anzahl der rothen Blutkörperchen	Datum der II. Zählung	Tage	Anzahl der rothen Blutkörperchen	Steigerung in Proc.	Weitere Zählungen	Tage	Anzahl der rothen Blutkörperchen	Steigerung in Proc.	Bemerkungen
1	M.	65	2. Juli 1891	6 088 000	18. Juli 1891	16	6 972 000	14,5	—	—	—	—	Ingenieur aus Karlsruhe. Gesund. Kräftig.
2	M.	20	10. Juli 1891	5 256 000	27. Juli 1891	17	6 776 000	12,89	—	—	—	—	Kaufmann aus Basel. Lungenspitzeninfiltration. Ernährungszustand gut. Ziemlich kräftige Constitution.
3	W.	39	14. Juli 1891	5 894 666	31. Juli 1891	17	6 294 000	10,68	—	—	—	—	Dame aus Basel. In der linken Lunge alte Narbe. Neurasthenie. Ernährungszustand gut. Zarte Constitution.
4	M.	19	2. Novbr. 1891	5 512 000	20. Novbr 1891	18	6 102 000	11,0	23. Decbr. 1891	51	6 380 000	15,8	Kaufmann aus Basel. Gesund. Sehr kräftig.
5	M.	43	24. März 1892	6 026 000	14. April 1892	21	6 420 000	6,5	12. Juni 1892	80	6 937 000	15,1	Pfarrer aus London. Sehr gesunder, kräftiger Mann.
6	M.	21	20. Jan. 1892	5 594 000	3. Febr. 1892	14	6 265 000	12,2	—	—	—	—	Kaufmann aus Basel. Leichte Lungenspitzenaffection. Kräftige Constitution. Guter Ernährungszustand.
7	M.	36	23. Novbr. 1891	5 244 000	11. Decbr. 1891	18	5 832 000	11,2	—	—	—	—	Arzt aus Braunschweig. Sehr kräftiger, gut genährter Mann. Leichte Lungenspitzenaffection. Geistig etwas überarbeitet.
8	W.	40	24. Juli 1892	5 576 000	11. Aug. 1892	18	5 988 000	7,4	20. Sept. 1892	58	6 432 000	15,3	Dieselbe Dame wie unter Nr. 3.
9	M.	27	5. Decbr. 1892	5 622 400	10. Decbr. 1892	5	6 488 000	15,4	—	—	—	—	Kräftiger Apotheker aus Braunschweig. Ernährungszustand mittelmässig. Einseitiger Spitzenkatarrh.
10	M.	30	22. Novbr. 1892	6 024 000	30. Novbr. 1892	8	7 016 000	16,5	—	—	—	—	Kaufmann aus Chur. Tubercul. Lungen- und Kehlkopferkrankung. Kräftige Constitution. Alkoholiker.
11	M.	20	26. März 1892	5 807 000	11. April 1892	16	6 349 200	9,3	—	—	—	—	Dieselbe Person wie unter 4. Kommt aus Basel.
12	M.	24	3. April 1891	3 538 000	17. April 1891	14	4 534 000	28,15	11. Juli 1891	99	4 883 680	38,0	Student aus Basel. Lungenspitzenkatarrh. Sehr anämisch. Potator. Kräftig gebaut.
									21. Jan. 1892	293	6 537 000	}84,7	
									7. Sept. 1892	522	6 532 000		

			1891		1891								der linken Lungenspitze. Mittlere Constitution. Gutes Allgemeinbefinden.
14	W.	30	11. Juni 1891	5 537 142	30. Juni 1891	19	6 938 000	25,3	—	—	—	—	Kellnerin aus Bonaduz. Gesund. Robust.
15	W.	19	17. Juni 1891	5 806 000	4. Juli 1891	17	6 308 800	8,7	—	—	—	—	Postangestellte aus Zürich. Sehr kräftig gebaut. Gesund.
16	M.	29	29. Decbr. 1892	6 044 000	11. Jan. 1893	13	7 267 200	20,4	4. Febr. 1893	37	7 180 000	18,8	Arzt. Seit 1888 in Arosa lebend. War vor der I. Untersuchung 8 Tage in Basel. Kräftige Constitution. Narbe in der rechten Lungenspitze. Allgemeinbefinden vortrefflich. Etwas Athemnoth beim Steigen (Emphysem).
17	M.	20	6. Jan. 1893	5 264 000	16. Jan. 1893	10	6 136 000	16,6	20. Jan. 1893	14	6 272 000	19,1	Dieselbe Person wie Nr. 4 u. 11. Nun an Infiltration der linken Lungenspitze erkrankt. Sehr kräftig. Sehr gutes Allgemeinbefinden.
									6. März 1893	59	6 228 000	18,3	
18	M.	34	29. Decbr. 1892	5 880 000	17. Jan. 1893	19	7 244 000	23,2	24. Febr. 1893	57	7 232 000	23,0	Kaufmann aus Stuttgart mit beträchtl. Infiltration der link. Lunge. Kräftige Constitution. Mittlerer Ernährungszustand.
19	M.	19	6. Jan. 1893	4 040 000	17. Jan. 1893	11	6 008 000	48,7	14. Febr. 1893	39	6 760 000	67,3	Maler aus Basel. Mittelmässiger Ernährungszustand und Constitution. Leichter Spitzenkatarrh.
20	M.	29	8. Novbr. 1892	5 760 000	21. Novbr. 1893	13	7 004 000	21,6	21. Decbr. 1893	43	7 184 000	24,7	Siehe Nr. 16. War 3 Wochen in Basel gewesen.
21	M.	43	12. Jan. 1893	5 516 000	23. Jan. 1893	11	6 916 000	25,4	15. Febr. 1893	34	6 876 000	24,7	Kaufmann aus Hannover. Ausgedehnte Tuberculose einer Lunge. Kräftige Constitution. Potator.
22	M.	30	12. Jan. 1893	6 164 000	27. Jan. 1893	15	6 636 000	7,7	7. März 1893	54	6 624 000	7,5	Kaufmann aus Zürich. War einige Monate in Arosa. Dann vor der Untersuchung 18 Tage in Zürich. Gesund. Kräftig.
23	M.	28	17. Febr. 1893	5 444 000	7. März 1893	18	6 164 000	13,2	22. März 1893	33	6 080 000	11,7	Lehrer aus Braunschweig. Kräft. junger Mann mit leichtem Spitzenkatarrh.
24	M.	37	24. Febr. 1893	5 816 000	17. März 1893	21	6 948 000	19,5	—	—	—	—	Buchhändler aus Nürnberg. Kräftig; gut genährt, mit leichtem Lungenspitzenkatarrh.
25	W.	30	24. Febr. 1893	4 132 000	16. März 1893	20	5 208 000	26,0	—	—	—	—	Dame aus Nürnberg. Gesund, aber etwas blutarm.
26	W.	20	6. März 1893	4 012 000	15. März 1893	9	4 248 000	5,9	—	—	—	—	Dame aus Chur. Anämisch.
27	M.	24	8. März 1893	5 872 000	18. März 1893	10	6 660 000	13,4	25. März 1893	17	7 108 000	21,0	Student aus Heidelberg. Kräftig; gut genährt. Lungenspitzenkatarrh.

nicht den meisten Fällen beendigt ist, und andererseits den weitergreifenden Einflüssen des Höhenklimas auf die Gesammtconstitution, wodurch im Zusammenhang mit der Kräftigung des Nervensystems und der Organe des Kreislaufes langsam eine Zunahme des blutbildenden Gewebes an Masse oder wenigstens an Leistungsfähigkeit sich entwickeln kann. Diese Auffassung erklärt am besten die Ausgiebigkeit und Nachhaltigkeit dieser späteren numerischen Steigerung gerade bei oligocythämischen Menschen, wovon Nr. 12 der Tabelle I ein ausgezeichnetes Beispiel giebt. Solche und ähnliche Fälle sind natürlich nicht mehr als gewöhnliche physiologische Reactionen, sondern als tiefergreifende Heilwirkungen zu bezeichnen.

Gegen die Deutung meiner Blutkörperchenzählungen als Ausdruck vermehrter Blutbildung konnte der Einwand erhoben werden, dass es sich, etwa durch den Reiz der stärkeren Insolation, blos um eine veränderte Vertheilung der Blutkörperchen auf die verschiedenen Capillarbezirke handeln könnte.

Es wurden daher bei 6 Kaninchen aus dem physiologischen Institut in Basel ebendaselbst oder unmittelbar nach ihrer Ankunft in Arosa das aus einer grösseren Arterie (meist Carotis) ausfliessende Blut geprüft und diese Untersuchung in Arosa nach 3—4½ Wochen wiederholt. Auch hier ergaben sich ausnahmslos Steigerungen, im Minimum von 14,1, im Maximum von 33 Proc. Dasselbe Resultat ergaben 4 Kaninchen, bei welchen gleichfalls nach ihrer Ankunft und nach längerem Aufenthalte in Arosa das aus einem tiefen Einstich in die Oberlippe reichlich hervorquellende Blut untersucht wurde.

Tabelle II.

Blut aus grösserer Arterie entnommen.

Nr.	Datum der I. Untersuchung	Zahl der rothen Blutkörper	Wochen	Datum der II. Untersuchung	Zahl der rothen Blutkörper	Steigerung in Proc.
1	27. Juni 1892	7 090 333	3	18. Juli 1892	8 092 000	14,1
2	27. Juni 1892	6 818 000	3	18. Juli 1892	8 146 000	19,5
3 [1]	10. März 1893	6 396 000	4	5. April 1892	7 528 000	17,7
4 [1]	10. März 1893	5 813 000	4	6. April 1892	7 654 000	31,6
5 [1]	10. März 1893	6 288 000	4	7. April 1892	8 140 000	29,4
6	23. Juni 1893	5 420 000	4½	24. Juli 1893	7 200 000	32,9

1) Die Thiere 3—5 wurden in einem mässig warmen Pferdestall gehalten. Die Temperatur in demselben betrug bei 2 Messungen 12,34° C. Die Kaninchen wurden in Arosa genau so gefüttert wie in Basel.

Tabelle III.
Blut aus der Oberlippe.

Nr.	Datum der I. Untersuchung	Zahl der rothen Blutkörper	Wochen	Datum der II. Untersuchung	Zahl der rothen Blutkörper	Steigerung in Proc.
1	27. Juni 1892	6 028 000	3	18. Juli 1892	7 348 000	21,9
2	28. Juni 1892	6 962 000	3	18. Juli 1892	8 092 000	16,2
3	18. Sept. 1892	5 778 000	4	14. Oct. 1892	9 442 000	63,4
			$4^1/_2$	18. Oct. 1892	9 278 000	60,6
4	18. Sept. 1892	5 992 000	5	21. Oct. 1892	7 642 000	27,5

Ein anderer, nicht unberechtigter Einwand war, dass vielleicht unter dem Einfluss der trockenen Luft des bündnerischen Hochthales eine Eindickung des Blutes stattgefunden habe, durch welche, etwa wie durch starkes Schwitzen, das Verhältniss der Blutkörper zum Plasma abgeändert worden sei. Es wurde deshalb an 2 Kaninchen zuerst in Basel, hierauf nach dreiwöchentlichem Aufenthalt in Arosa an Blutportionen von je circa 3 g der Trockenrückstand des centrifugirten Serums bestimmt. Es ergab sich:

Fixa auf 100 Serum.

	Basel	Arosa
Kaninchen I	7,62 Proc.	7,79 Proc.
„ II	7,96 „	8,02 „

Solche, theilweise sogar in den Fehlergrenzen liegende Unterschiede sind für vorliegende Frage bedeutungslos, und es kann daher nicht von einer Eindickung des Blutes gesprochen werden.

Wenn es nun aber gelang, zu zeigen, dass der Uebergang vom Tiefland ins Hochgebirge die Beschaffenheit des Blutes und seiner Formelemente abändert, so musste doch der Schluss nahe liegen, dass es sich nicht blos um eine Umlagerung von Blutkörpern aus einem Gefässbezirk in einen anderen, sondern um eine wirkliche Neubildung handelte. Es war daher besonders wichtig, die Veränderungen der Blutkörperzahl mit denjenigen des Hämoglobingehaltes zu vergleichen. Leider boten sich hierfür geeignete Methoden nicht ohne Weiteres dar. Die Spektrophotometrie war aus praktischen Gründen ausgeschlossen. Das Gowers'sche Hämocolorimeter, zu manchen diagnostischen Zwecken gewiss ziemlich brauchbar, war den vorliegenden Untersuchungen keineswegs gewachsen. Am ehesten hätte man von dem bekannten Fleischl'schen Hämometer erwarten dürfen, dass er unseren Anforderungen genügen würde. Mit einem

Instrument dieser Art, welches mir vom Baseler physiologischen Institut aus zur Verfügung gestellt wurde, gelang es mir jedoch nicht, brauchbare Resultate zu erzielen. Infolge dessen entschloss sich Prof. Miescher, diesen gewissermaassen auf roher, unfertiger Stufe stehen gebliebenen Apparat, dessen Grundlage, den verschiebbaren rothen Glaskeil, er als eine gute erachtete, einer Umarbeitung zu unterziehen, vermöge welcher nach meinen Erfahrungen und nach dem Urtheil aller Derjenigen, welche seither damit gearbeitet haben, die Vortheile des an sich so leistungsfähigen colorimetrischen Princips weit besser als vorher ausgenutzt werden.

Die mit diesem verbesserten Apparate an 12 neu angekommenen Men^chen und 4 Kaninchen angestellten Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Die angegebenen Zahlen sind Hämometerscalengrade.

Tabelle IV.

Entsprech. Nummer der Tabelle I		Datum	Nach Tagen	Grosses Gefäss: Verdünnung 1 : 400 Einzelablesungen	Grosses Gefäss: Mittel	Kleines Gefäss: Verdünnung 1 : 400 Einzelablesungen	Kleines Gefäss: Mittel	Reducirt auf d. grosse Gefäss
	A. Menschen.							
18	I. Untersuchung	29. XII. 92	—	54. 57. 55. 54. 55. 53	**54,7**	45. 45. 45. 46. 44. 45	45,0	**56,25**
	II. „	17. I. 93	19	59. 58. 58. 59. 58. 59	**58,5**	48. 48. 46. 50. 48. 47	47,8	**59,72**
	III. „	27. II. 93	60	62. 61. 62. 64. 62. 64	**62,5**	—	—	—
16	I. Untersuchung	29. XII. 92	—	60. 62. 61. 61. 60. 62	**61,0**	50. 49. 50. 50. 50. 49	49,7	**62,1**
	II. „	11. I. 93	13	61. 60. 63. 62. 63. 60	**61,5**	51. 50. 48. 48. 50. 51	49,7	**62,1**
	III. „	4. II. 93	37	66. 65. 64. 64. 65. 66	**65,0**	—	—	—
17	I. Untersuchung	6. I. 93	—	50. 50. 51. 50. 49. 50	**50,0**	39. 39,5. 40. 40. 38. 43	39,9	**49,9**
	II. „	16. I. 93	10	57. 57. 58. 55. 58. 56	**56,8**	—	—	—
	III. „	20. I. 93	14	57. 59. 57. 57. 55. 57	**57,0**	47. 43. 47. 45. 48. 48	46,3	**57,9**
19	I. Untersuchung	6. I. 93	—	47. 46. 49. 48. 47. 48	**47,5**	36. 36. 38. 36. 38. 37	36,8	**46,0**
	II. „	17. I. 93	11	49. 52. 51. 48. 50. 49	**49,8**	40. 39. 39. 38. 39. 39	39,0	**48,75**
	III. „	14. II. 93	39	60. 61. 62. 62. 61. 62	**61,3**	49. 49. 51. 50. 50. 51	50,0	**62,5**
21	I. Untersuchung	12. I. 93	—	47. 48. 48. 49. 46. 49	**47,8**	36. 36. 38. 36. 38. 37	36,8	**46,0**
	II. „	23. I. 93	11	51. 51. 52. 52. 50. 52	**51,3**	40. 39. 42. 42. 41. 40	40,7	**50,9**
	III. „	15. II. 93	34	52. 54. 55. 55 53. 53	**53,7**	—	—	—
22	I. Untersuchung	12. I. 93	—	52. 54. 52. 51. 51. 51	**51,8**	42. 41. 41. 42. 41. 42	41,5	**51,9**
	II. „	27. I. 93	15	50. 51. 50. 51. 51. 51	**50,7**	39. 39. 38. 40. 38. 39	38,8	**48,5**
	III. „	7. III. 93	54	56. 56. 58. 57. 58. 54	**56,5**	44. 45. 44. 47. 46. 45	45,2	**56,5**
23	I. Untersuchung	17 II. 93	—	45. 45. 44. 44. 45. 44	**44,5**	—	—	—
	II. „	8. III. 93	19	54. 55. 55. 55. 56. 57	**55,3**	44. 46. 43. 45. 47. 47	45,3	**56,6**
	III. „	22. III. 93	33	57. 54. 56. 57. 58. 58	**56,7**	—	—	—
27	I. Untersuchung	8. III. 93	—	54. 53. 53. 53. 52. 51	**52,7**	—	—	—
	II. „	18. III. 93	10	63. 62. 60. 62. 59. 62	**61,3**	—	—	—
	III. „	25. III. 93	17	64. 61. 63. 62. 64. 63	**62,9**	—	—	—

Entsprech. Nummer der Tabelle I		Datum	Nach Tagen	Grosses Gefäss Verdünnung 1 : 400 Einzelablesungen	Mittel	Kleines Gefäss Verdünnung 1 : 400 Einzelablesungen	Mittel	Reducirt auf d. grosse Gefäss
24	I. Untersuchung	24. II. 93	—	48. 47. 49. 48. 45. 49	**47,7**	—	—	—
	II. „	17. III. 93	21	60. 62. 60. 62. 60. 63	**61,2**	49. 50. 51. 49. 52. 53	50,5	**63,1**
25	I. Untersuchung	24. II. 93	—	41. 43. 44. 43. 45. 42	**43,0**	—	—	—
	II. „	17. III. 93	21	47. 48. 49. 50. 49. 49	**48,7**	37. 38. 38. 39. 37. 38	37,8	**47,4**
26	I. Untersuchung	3. III. 93	—	24. 25. 24. 22. 24. 23	**23,7**	—	—	—
	II. „	15. III. 93	12	23. 21. 24. 23. 22. 22	**22,5**	—	—	—
27	I. Untersuchung	24. IV. 93	—	50. 50. 54. 51. 54. 53	**52,0**	40. 41. 40. 40. 42. 41	40,7	**50,9**
	II. „	14. X. 93	173	66. 67. 69. 67. 67. 67	**67,2**	56. 58. 57. 55. 56. 55	55,7	**69,4**
Fortlauf. Nummern				**B. Kaninchen.**				
1	I. Untersuchung	10. III. 93	—	47. 48. 50. 48. 48. 49	**48,3**	—	—	—
	II. „	5. IV. 93	26	55. 54. 54. 55. 54. 52. 54	**54,0**	42. 44. 44. 44. 43. 43. 43	43,3	**54,1**
2	I. Untersuchung	10. III. 93	—	44. 46. 48. 47. 46. 45	**46,0**	36. 36. 35. 35. 35. 36	35,5	**44,4**
	II. „	6. IV. 93	27	52. 53. 53. 54. 52. 52	**52,7**	41. 41. 42. 41. 43. 42	41,7	**52,1**
3	I. Untersuchung	10. III. 93	—	45. 47. 48. 46. 47. 48	**46,8**	38. 37. 36. 37. 36. 36	36,7	**45,9**
	II. „	7. IV. 93	28	55. 55. 56 55. 55. 56	**55,3**	43. 44. 46 45. 45. 45	44,7	**55,9**
4	I. Untersuchung	22. VI. 93	—	41. 40. 41. 41. 39. 41	**40,5**	29. 30. 29 31. 30. 29	29,7	**37,1**
	II. „ [1]	24. VII. 93	32	74. 72. 73. 72. 75. 74	**73,7**	58. 58. 56. 59. 56. 58	57,5	**71,9**

Mit einer einzigen Ausnahme (Fall 26) wurde bei allen Versuchsobjecten ein positives Resultat gewonnen. Die erstere wurde beobachtet bei einer sehr anämischen Frau mit geringer Zunahme der Blutkörperchen und sehr geringem Farbstoffgehalt. Dieser Befund, dass bei der zweiten Untersuchung der Hämoglobinzuwachs nur ein unmerklicher war, ja dass es sich um eine Abnahme handelte, wurde auch noch in anderen Fällen gemacht. Eine III. Zählung konnte leider bei Nr. 26 nicht mehr vorgenommen werden.

Bei den übrigen Personen wurde im Durchschnitt eine Zunahme des Hämoglobins um 17,9 Proc. constatirt, bei den Kaninchen um 16,5 Proc.

Eine Zunahme des Hämoglobins war von vornherein zu erwarten gewesen. Dieselbe hätte proportional der numerischen Zunahme an Formelementen sein müssen, wenn es sich um eine Verminderung des Blutplasma, um eine Eindickung des Blutes gehandelt hätte.

Wir stellen in folgender Tabelle die Resultate der Körperchenvermehrung und der Hämoglobinvermehrung bei demselben Versuchs-

1) Bei dieser Untersuchung wurde eine Verdünnung des Blutes von 1 : 250 gebraucht.

object einander gegenüber. Dabei geben wir an Stelle der Hämometerscalengrade die entsprechenden nach der Curve von Suter ausgerechneten positiven Hämoglobinwerthe in Procenten. Es sind sowohl die Ablesungen mit dem grossen als mit dem kleinen Mischgefäss benutzt, resp. das Mittel derselben berechnet worden.

Tabelle V.

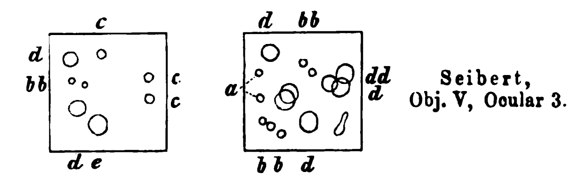
Nummer der Tabelle I	Datum	I. Zählung		II. Zählung					III. Zählung				
		Zahl der rothen Blutkörper in Millionen	Hämoglobinwerthe	Nach Tagen	Zahl der rothen Blutkörper in Millionen	Zuwachs in Proc.	Hämoglobinwerthe	Zuwachs in Proc.	Nach Tagen	Zahl der rothen Blutkörper in Millionen	Zuwachs in Proc.	Hämoglobinwerthe	Zuwachs in Proc.
						A. Menschen.							
18	29. XII. 92	5,88	17,74	19	7,24	**23,2**	18,89	**6,5**	60	7,23	**23,0**	19,96	**12,04**
16	29. XII. 92	6,04	19,68	13	7,27	**20,4**	19,67	**—0,1**	37	7,18	**18,8**	20,98	**6,5**
17	6. I. 93	5,26	15,95	10	6,14	**16,6**	18,14	**13,8**	14	6,27	**19,1**	18,36	**15,1**
19	6. I. 93	4,04	15,19	11	6,01	**48,7**	15,76	**3,8**	39	6,76	**67,3**	19,78	**30,2**
21	12. I. 93	5,52	14,93	11	6,92	**25,4**	16,30	**9,2**	34	6,87	**24,7**	17,10	**14,6**
22	12. I. 93	6,16	16,54	15	6,64	**7,7**	15,85	**—4,2**	54	6,62	**7,5**	18,05	**9,1**
23	17. II. 93	5,44	14,24	19	6,16	**13,2**	17,93	**25,8**	33	6,08	**11,7**	18,07	**26,9**
24	24. II. 93	5,81	15,22	21	6,94	**19,5**	19,92	**30,8**	—	—	—	—	—
25	24. II. 93	4,13	13,77	21	5,21	**26,0**	15,39	**11,7**	—	—	—	—	—
26	3. III. 93	4,01	7,65	12	4,24	**5,9**	7,29	**—5,0**	—	—	—	—	—
27	8. III. 93	5,87	16,77	10	6,66	**13,4**	19,56	**16,5**	17	7,11	**21,0**	20,09	**19,6**
20	24. IV. 93	5,19	16,41	173	7,02	**35,3**	22,01	**34,1**	—	—	—	—	—
						B. Kaninchen.							
1	10. III. 93	6,43	15,41	26	7,52	**16,9**	17,26	**12,0**	—	—	—	—	—
2	10. III. 93	5,81	14,40	27	7,65	**31,7**	16,74	**16,3**	—	—	—	—	—
3	10. III. 93	6,29	14,79	28	8,14	**29,4**	17,77	**20,1**	—	—	—	—	—
4	22. VI. 93	5,42	12,31	32	7,20	**32,8**	14,48	**18,1**	—	—	—	—	—

Ein Blick auf obige Tabelle zeigt sofort, dass die Veränderungen der Körperchenzahl und des Blutfarbstoffgehaltes nicht parallel mit einander gehen. In der Mehrzahl der beobachteten Fälle bleibt das Hämoglobin im Anfang gegenüber der Körperchenzahl zurück. In zwei Fällen, Nr. 16 u. Nr. 22, ist nach 13, resp. 16 Tagen noch keine Zunahme des Hämoglobins nachzuweisen, während die Blutkörperchen um 20,4 Proc., resp. 7,7 Proc. zugenommen hatten. Eine spätere Zählung nach 37, resp. 54 Tagen ergiebt dann aber eine Vermehrung des Hämoglobins um 6,5 Proc. u. 9,1 Proc., während die Blutkörperchenzahl annähernd gleich der bei der zweiten Zählung gefundenen geblieben war. Ein ähnliches Verhalten wird auch in den Fällen 18, 19 u. 21 bemerkt, während bei Nr. 17 die dritte Zählung zeitlich so nahe der zweiten vorgenommen werden musste, dass eine Aenderung des Resultates noch nicht nachzuweisen war.

Dieses Zurückbleiben der Farbstoffzunahme im Beginn und das spätere stärkere Anwachsen erklärt sich am einfachsten aus dem beobachteten Auftreten von kleinen Blutzellen in der ersten Zeit. Angaben darüber finden wir bei Laache[1]), der sie in gewissen Fällen von traumatischer Anämie sah, bei Otto[2]) und bei Hayem[3]) nach therapeutischer Eisenwirkung und endlich bei Viault[4]) im Hochgebirge.

Mir selber ist dieses Auftreten von kleinen Blutkörperchen ebenfalls aufgefallen, ohne dass ich in jedem Falle deren Verhältniss zu den grossen rothen Blutkörperchen numerisch registrirt hätte. Bei Fall 16 habe ich dagegen zweimal je ein Feld der Zählkammer abgezeichnet und die Grösse der Blutkörperchen mikrometrisch gemessen.

Ich erhielt folgende Bilder.



Blut vom 2. und 3. Tage des Aufenthaltes in Arosa.

$a = 2{,}7\ \mu$ $c = 5{,}3\ \mu$ $e = 9{,}3\ \mu$
$b = 4{,}0\ \mu$ $d = 7{,}9\ \mu$

Mein Nachfolger in Arosa, Dr. Mercier[5]), hat eingehende Untersuchungen über das Auftreten der kleinen Blutkörperchen angestellt und gefunden, dass dasselbe im Beginn des Aufenthaltes explosionsweise geschieht, dass dann die Zahl der grösseren Formen mehr und mehr abnimmt, und dass am Ende der Acclimatisationsperiode auf ein grösseres Blutkörperchen 4 bis 11 kleine kommen. Später nimmt dann die Zahl der grösseren Elemente relativ wieder mehr zu.

Gegenüber diesem oben geschilderten Verhalten des Blutfarbstoffes ist der Hinweis auf zwei Fälle (23 u. 27) nicht zu übergehen, welche sich anders verhielten, insofern bei denselben schon nach 19, resp. 10 Tagen der Blutfarbstoffgehalt erheblich mehr zugenommen hatte als die Blutkörperzahl. Vielleicht war bei diesen kräftigen jungen Männern zur Zeit der zweiten Untersuchung die Periode der acu-

1) Die Anämie. Univ.-Programm. Christiania 1883. S. 26.
2) Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XXXVI.
3) Comptes rendus Ac. des Sc. 1876. T. LXXXIII. p. 985.
4) Ibidem. T. CXII. p. 295.
5) Archives de physiologie. 5. série. T. VI. p. 769.

testen Blutkörpervermehrung schon vorüber gewesen. Zur Klarstellung dieser Verhältnisse bedürfen wir nothwendiger Weise noch weiterer und vollständigerer Beobachtungsreihen.

Die Frage, ob mit den nach einigen Wochen gefundenen Resultaten, die in den obigen Tabellen niedergelegt sind, ein definitives Maximum der Blutkörper und des Blutfarbstoffgehaltes erreicht sei, glaubte ich durch Untersuchung des Blutes von gesunden Eingebornen und von Leuten, welche schon seit Jahren in Arosa niedergelassen waren, zu lösen.

Tabelle VI.

Nummer		Alter in Jahren	Datum	Zahl der rothen Blut-körper	Hämo-globingeh. in Proc.
1	Schmid, Christian, Posthalter	27	10. III. 1892	7 072 000	—
2	Schmid, Hans, Landwirth	24	11. III. 1892	6 252 800	—
3	Brunold, Luzius, Landwirth	36	12. III. 1892	7 166 000	—
4	Brunold, Hans, Landwirth	34	14. III. 1892	7 248 000	—
5	Hold, Nicolo, Landwirth	30	5. XII. 1892	6 348 000	—
6	Clement, Luzius, Schuhmacher	36	23. III. 1893	7 324 000	20,21
7	Sprecher, Engelhard, Schuhmacher ..	26	24 III. 1863	7 108 000	22,49
8	Sommerau, Paul, Schreiner	21	28. III. 1893	6 828 000	18,24
9	Christensen, Axel, seit 3 J. in Arosa	25	12. IX. 1893	6 948 000	20,00
10	Meier, Anna, seit 3 Jahren in Arosa .	45	14. IX. 1893	6 480 000	18,37
11	Egger, Fritz, Arzt, seit 1888 in Arosa	29	6. VI. 1891	7 214 000	22,00
			23. XI. 1891	7 290 000	—
			8. X. 1892	7 274 000	—

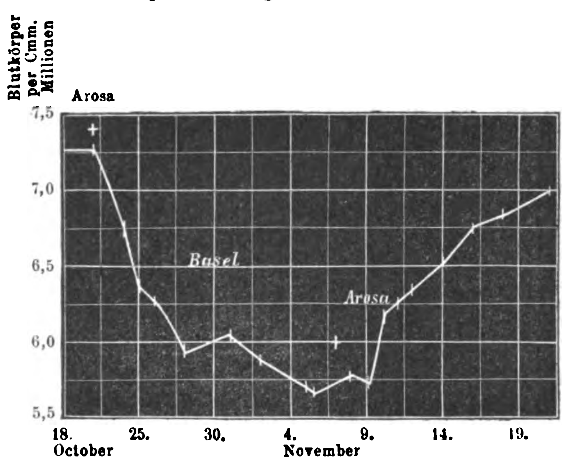
Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass die Anzahl der rothen Blutkörper bei Eingebornen oder mehrjährigen Aufenthaltern im Durchschnitt die Mittelzahl der nur vorübergehend in Arosa sich Aufhaltenden übersteigt, und dass dem Hämoglobingehalt von durchschnittlich 20,23 Proc. bei Leuten der ersten Categorie ein solcher von nur 18,05 Proc. bei den Fällen der Tabelle V gegenüber steht. In den meisten Beobachtungen ist demnach das definitive Maximum noch nicht erreicht worden.

Aeussere Umstände waren die Ursache, dass die Frage nach dem Verhalten dieser Hyperglobulie im Hochgebirge bei der Rückkehr in das Tiefland nicht so eingehend verfolgt und studirt werden konnte, wie deren Entstehen.[1])

Ein kurzer Aufenthalt in Basel wurde benutzt, um die Erscheinungen des Ortwechsels an meiner eigenen Person durch eine

1) Erst in jüngster Zeit hatte ich Gelegenheit, mich mit der Frage über die Veränderungen des Blutes nach der Rückkehr aus dem Hochgebirge zu beschäftigen und werde die wichtigen Resultate anderen Ortes veröffentlichen.

Reihe von Blutkörperzählungen zu untersuchen. Das Resultat ist in folgender Curve zusammengestellt. † bedeutet Wechsel des Aufenthaltsortes; die senkrechten Striche in der Curve bezeichnen das Datum einer Blutkörperzählung.



Bei zwei Kaninchen, die ich von Arosa nach Basel mitgenommen hatte, bekam ich folgende Zahlen:

Kaninchen I			Kaninchen II		
Arosa	20. October	7 596 000	Arosa	18. October	9 278 000
	21. "	7 590 000		20. "	9 362 000
Basel	Ankunft den 22. October		Basel	Ankunft den 22. October	
	24. October	7 232 000		25. October	8 009 000
	27. "	6 662 000		27. "	7 240 000
	28. "	6 476 000		1. Novbr.	7 200 000
	2. Novbr.	6 524 000		5. "	7 184 000
	5. "	6 512 000			

Schliesslich zählte ich in Basel bei einigen Personen die rothen Blutkörper, bei denen ich in Arosa die Zunahme festgestellt hatte, und welche nun wieder einige Zeit im Tieflande zugebracht hatten.

1. Herr V.	Arosa	9. September	6 473 600
	Basel	25. October	5 312 000
2. Herr L.	Arosa	7. October 1892	6 532 000
	Basel	angekommen den 8. Oct., untersucht den 26. Oct.	4 608 000
3. Frau X.	Arosa	20. September 1892 . .	6 432 000
angekommen in	Basel	den 20. September 1892,	
Blut	untersucht	den 31. October	5 454 000

Aus dieser kleinen Reihe von Zahlen ergiebt sich die nämliche Beobachtung, die auch Viault gemacht hat, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen nach Rückkehr in das Tiefland wieder abnimmt. Und zwar sehen wir, dass bei einem Individuum, welches Jahre lang im Hochgebirge zugebracht hat, und bei welchem Zählungen in weit auseinanderliegenden Perioden eine grosse Constanz der hohen Blutkörperzahl ergeben hatten, die rothen Blutkörper ebenso zu der für das Tiefland normalen Zahl zurückkehren, wie bei Leuten, welche nur vorübergehend im Hochgebirge sich aufgehalten hatten.

Ich übergehe hier alle Fragen von praktischem Interesse, welche an die von mir gefundenen Resultate namentlich in Verbindung mit den therapeutischen Erfolgen des Hochgebirgsaufenthaltes geknüpft werden könnten. Ebenso verzichte ich darauf, eine Deutung der beobachteten Thatsachen zu geben, wie ich es in meiner vorläufigen Mittheilung am XII. Congress in Wiesbaden gethan habe, da in einem besonderen Abschnitte die eigenen Ideen desjenigen, der mich zu diesen Untersuchungen angeregt hat, wiedergegeben werden sollen.

Leider ist es meinem lieben Lehrer, Prof. F. Miescher, nicht mehr vergönnt, meinen tiefgefühlten Dank für seine uneigennützige und erspriessliche Förderung meiner Arbeit entgegenzunehmen. Wem bekannt ist, wie sehr er, trotz der räumlichen Trennung, die ein Zusammenarbeiten so sehr erschwerte und an die Zeit und Geduld des Lehrers unerhörte Forderungen stellte, mit grösster Bereitwilligkeit und andauerndem, regem Eifer meine Forschungen unterstützte, weiss, was nicht nur der Einzelne, sondern was die Wissenschaft an einem solchen wahrhaft edeln Manne verloren hat.

Basel, März 1896.[1])

1) Die Versuche wurden im Herbst 1893 abgeschlossen.

XII.

Aus dem physiologischen Laboratorium von weil. Prof. F. Miescher an der Universität in Basel.

Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf die Beschaffenheit des Blutes.

Von

F. Egger, J. Karcher, F. Miescher, F. Suter und E. Veillon.

3. Ueber die Veränderungen des Blutes beim Uebergang von Basel (266 m) nach Champéry (1052 m), Serneus (986 m) und Langenbruck (700 m).

Von

J. Karcher, E. Veillon und F. Suter.[1])

1.
Einleitung und Methodik.

Aus den Mittheilungen von F. Egger ergiebt sich, dass das Höhenklima von Arosa oder besser der Uebergang aus dem Tiefland (Basel 266 m) nach Arosa (1892 m) bedeutende Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes schafft. Aus der Grösse dieser Veränderung ergiebt sich sofort, dass wir hier nicht an der unteren Stufe der physiologischen Wirkung des Höhenklimas stehen — da ja eine sprungweise Veränderung in der Beschaffenheit des Blutes wenig wahrscheinlich ist —, sondern dass von Arosa nach Basel absteigend geringere Höhen geringeren Einfluss auf die Blutzusammensetzung ausüben werden, bis schliesslich bei einem bestimmten Minimum dieser Einfluss ganz verschwindet.

Die Aufgabe für weitere Untersuchungen war durch diese Ueberlegung gegeben; es galt, die Curve zu construiren, welche dem Verhältniss von Höhe und Blutbeschaffenheit Ausdruck giebt, Basel als Nullpunkt genommen. Da diese Aufgabe eine gewaltige ist, und erst der Punkt „Arosa" auf der Curve festgelegt war, so schien das dringendste Bedürfniss, den Ort kennen zu lernen, wo die Curve die Abscissenaxe verlässt, d. h. das Minimum von Höhendifferenz

1) Die Versuche wurden im Herbst 1891 abgeschlossen.

zu finden, auf das der hämopoëtische Apparat reagirt. Die Untersuchungen in Champéry (1052 m) und in Serneus (986 m) sind Fühler, die ausgestreckt wurden; in Langenbruck (700 m) glauben wir dieses Minimum gefunden zu haben. — Die Form der Curve wird durch die zwei neuen Punkte natürlich nur roh skizzirt; weiteren Untersuchungen in Höhen zwischen 800 und 1800 m bleibt es vorbehalten, noch mehr Punkte exact festzustellen.

Die Untersuchungen in Champéry, Serneus und Langenbruck sind auf Anregung und unter Leitung des verstorbenen Herrn Prof. F. Miescher ausgeführt worden. Wir nehmen an dieser Stelle Veranlassung, uns seiner in Dankbarkeit zu erinnern.

A. Die Blutkörperchenzählung.

Für die Untersuchungen in Arosa hatte der alte Zeiss-Thoma-sche Mélangeur, dessen Genauigkeit Reinert auf etwa 3 Proc. geschätzt hat, völlig genügt. Da bei den Untersuchungen in geringeren Höhen Alles darauf ankommt, eine möglichst gute Methode zu besitzen, die Fehler, die dieser Methode anhaften, und die Genauigkeit, mit der die einzelnen Untersucher diese Methode handhaben, zu kennen, wurde von uns eine grössere Zahl von Controlversuchen ausgeführt, die wir hier zum Theil wiedergeben, da dieselben wichtig sind für die Beurtheilung der Genauigkeit der Methode der Blutkörperchenzählung.

Alle Zählungen sind mit Mélangeurs ausgeführt, welche die Verbesserungen, die Prof. Miescher angegeben hat, aufwiesen (s. Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte, 1893.). Wir recapituliren dieselben an dieser Stelle kurz:

1. Statt der gewöhnlichen Zehnteltheilung wurden blos Marken den Verdünnungen $^1/_{100}$, $^1/_{150}$, $^1/_{200}$ entsprechend angebracht. Beiderseits von jedem Theilstrich wurde ein Hülfstheilstrich, $^1/_{100}$ des Gesammtvolums der Capillare entsprechend, angebracht.

2. Die Haupttheilstriche wurden in Form einer Ringmarke gezogen, um die bei der dickwandigen Capillare wegen der Parallaxe entstehenden Ungenauigkeiten zu beseitigen.

3. Das conische Ende der Capillare wurde polirt, da so die ganze sich in der Capillare befindende Blutsäule übersehen werden kann, und die Fehler, die sich durch capillare Retraction der Blutsäule im Moment der Ablesung einschleichen könnten, so vermieden werden.

4. Das obere Ansatzstück, das mit dem Kautschukschlauch in Verbindung steht, wurde zur Erleichterung der Reinigung der Pipette

weiter gemacht. Der Mündung wurde eine etwas zugespitzte Form gegeben, so dass aus ihr, statt aus der Capillare zur Füllung der Zählkammer passende Tropfen gewonnen werden können.

Die von der Firma C. Zeiss angefertigten Mélangeurs, die wir zu unseren Untersuchungen benutzten, haben sich sehr gut bewährt. Die Füllung der Capillare gelang immer leicht, und die Hülfstheilstriche brauchten nie benutzt zu werden. Gerinnung der Blutsäule in der Capillare kommt bei einiger Uebung nicht vor. Für Zählung wurde stets die Verdünnung 1 : 200 benutzt, d. h. die Capillare halb gefüllt.

Als Verdünnungsflüssigkeit diente die von Hayem angegebene Sublimat-Natriumsulfat-Kochsalz-Lösung.

Die schwierigste Manipulation bei der Blutkörperchenzählung ist die rasche und richtige Füllung der Zählkammer und speciell das Auflegen der Deckplatte. Um dasselbe zu erleichtern, hat uns die Werkstätte von C. Zeiss in Jena Zählkammern angefertigt, bei denen die Breite der Objectträger mit der Breite der aufgeleimten, die Wand der Kammer bildenden Glasplatte übereinstimmte. Die Deckplatte selbst war so breit geschnitten, dass sie auf beiden Seiten etwas über den Objectträger und die aufgeleimte Platte hinausragte.

Diese kleine Abänderung erleichtert das Füllen der Kammer; nichts destoweniger werden bei dieser Manipulation die grössten Fehler begangen werden, Fehler, die nur durch grosse Uebung auf ein bestimmtes Minimum herabzusetzen sind.

Bei der praktischen Arbeit wurden Kammerfüllungen, bei denen sich bei schwacher Vergrösserung eine unregelmässige Vertheilung der Blutkörperchen im Gesichtsfeld zeigte, als schlecht verworfen. Bei den Controlversuchen wurden keine Kammerfüllungen verworfen.

Die Zählungen wurden bei Vergrösserungen von 250 – 300 ausgeführt. Gezählt wurden in einer Kammerfüllung die Blutkörperchen in 100 Quadraten der gegitterten Zählplatte. Anfänglich geschah die Auswahl der Quadrate etwas willkürlich, später einigten wir uns dahin, stets in den 4 Ecken der Theilung je 25 Quadrate zu zählen.

Für die praktischen Untersuchungen wurden aus einer Mélangeurfüllung stets 2 Kammerfüllungen gezählt. Bei den Controlzählungen ist die Zahl der Kammerfüllungen jeweils angegeben. —

Eine Vergleichung des Thoma-Zeiss'schen Mélangeurs in alter Form mit dem Modell von Prof. Miescher hat S. Karcher angeführt. Untersuchungsobject: defibrinirtes Schweineblut, das durch vorsichtiges Schütteln in einer Flasche gemischt wurde. Verdünnung:

1:200. Verdünnungsflüssigkeit Hayem'sche Lösung. Für jede Bestimmung wurden 100 Quadrate der Zählkammer gezählt.

Tabelle I.

	Neuer Mélangeur (Miescher)	Alter Mélangeur
	6 888 000	7 040 000
	6 816 000	6 824 000
	6 892 000	7 288 000
	6 976 000	6 840 000
	6 912 000	7 160 000
	6 864 000	7 328 000
	6 984 000	7 040 000
	6 960 000	7 152 000
	6 899 000	7 000 000
	6 928 000	6 904 000
	7 072 000	7 256 000
	7 008 000	6 920 000
Mittel	6 931 000	7 063 000
Mittl. Abweichung	0,9 Proc.	2,05 Proc.
Grösste "	2,8 "	3,75 "
Wahrsch. "	0,69 "	1,66 "

In drei anderen Reihen von Zählungen mit dem neuen Mélangeur aus defibrinirtem Schweineblut bekam S. Karcher bei den gleichen Bedingungen wie oben folgende Resultate.

	10 Zählungen 19. April 1893	8 Zählungen 23. April 1893	6 Zählungen 29. April 1893
Mittlere Abweichung . . .	1,13 Proc.	1,19 Proc.	1,63 Proc.
Grösste " . . .	3,08 "	2,7 "	3,42 "
Wahrsch. " . . .	0,99 "	1,06 "	1,45 "

Um zu erfahren, ein wie grosser Theil dieser Fehler dem Mélangeur und seiner Manipulation (Füllung, Mischung) ein wie grosser Theil der Füllung der Kammer und der Zählung zur Last fällt, wurden in einer Kochflasche 100 ccm Schweineblut mit physiologischer Kochsalzlösung auf 20000 ccm verdünnt (1:200) und aus dieser Mischung eine Reihe von 8 Zählungen ausgeführt; das Blut wurde dabei mit einer Tropfpipette der Mischung entnommen und auf die Zählplatte gebracht (Karcher, 1. Juni 1893).

Dabei ergab sich:

Mittlerer Fehler	1,69 Proc.
Grösster "	3,3 "
Wahrscheinlicher Fehler	1,4 "

Ein Vergleich der Fehler, die sich aus den Zählungsreihen mit und ohne Anwendung des Mélangeurs ergeben, zeigt uns, dass die

Mischung des Blutes mit der Verdünnungsflüssigkeit ebensogut im Mélangeur als in einer weiten Kochflasche ausgeführt werden kann.

Dass bei sehr grosser Uebung in der Handhabung des Mélangeurs die Fehler sehr gering werden, zeigt uns eine Reihe von Controlzählungen von E. Veillon. Die Reihe von 12 Zählungen ist eine ununterbrochene, in jeder Kammerfüllung wurden 4×25 Eckquadrate gezählt, was durchschnittlich 1200 Zellen entsprach. 6 Zählungen wurden mit einem, 6 mit einem anderen Mélangeur ausgeführt.

Tabelle II.

	Mel. K	Mel. 8
	8 720 000	8 800 000
	8 736 000	8 728 000
	8 728 000	8 800 000
	8 832 000	8 760 000
	8 704 000	8 856 000
	8 808 000	8 864 000
Mittlerer Fehler	0,48 Proc.	0,44 Proc.
Grösster "	0,89 "	0,83 "
Wahrsch. "	0,36 "	0,40 "

Aus beiden Reihen zusammen ergiebt sich:

Mittlerer Fehler	....	0,47 Proc.
Grösster "	....	0,89 "
Wahrsch. "	....	0,38 "

Aus Tabelle II erhalten wir auch ein Kriterium für die Uebereinstimmung verschiedener Mélangeurs. Sie ist sehr gut, beträgt 4600 Zellen oder 0,524 Proc. des Mittels beider Mélangeurs.

Für die Genauigkeit, mit welcher die Zeiss'schen Apparate gearbeitet sind, erhalten wir einen weiteren Beleg aus 72 Doppelzählungen (Untersuchungen in Serneus) von F. Suter mit 2 anderen Mélangeurs. Die Abweichung vom Mittel betrug im Durchschnitt 0,64 Proc., die grösste Abweichung 2,3 Proc., die Grössendifferenz der 2 Apparate 0,097 Proc.

Aus den mitgetheilten Controlzahlen ergiebt sich, dass der Zeiss-Thoma'sche Blutkörperchenzählapparat (Modell Miescher) ein sehr brauchbares Instrument ist, immer genügende Uebung des Untersuchenden vorausgesetzt, und ferner, dass die Uebereinstimmung der Apparate unter sich eine solche ist, dass Zahlen, die mit einem Apparat gewonnen sind, sich direct mit Zahlen aus einem anderen Apparat vergleichen lassen. —

Wir werden weiter unten noch weitere Belege für die Zuverlässigkeit der Methode mittheilen. —

B. Methodik der Hämoglobinbestimmung.

Da in der Arbeit von E. Veillon das von Prof. Miescher umgeänderte Fleischl'sche Hämometer beschrieben worden ist, übergehen wir hier die weitere Ausführung der Methodik, indem wir auf diese Angaben verweisen.

Wir bemerken hier nur, dass wir die Hämoglobinbestimmungen ür den viel schwierigeren Theil unserer Arbeit ansahen, da die Fähigkeit des Auges im Unterscheiden von Farbennüancen nicht nur individuell, sondern auch beim gleichen Individuum zeitlich und mit der Uebung variirt.

Zur Controle der Hämometerbestimmungen wurden, wenigstens für die Kaninchen, die in Serneus untersucht wurden, auch spektrophotometrische Bestimmungen ausgeführt. In Basel wurde frisches Arterienblut auf der Wage verdünnt und dessen Absorption in den von Hüfner angegebenen Strahlenbezirken bestimmt. Das Blut in Serneus wurde aus der Arterie in ein gewogenes Glasrohr geleitet, das Rohr mit einem Kautschukpfropfen geschlossen, der Verschluss unter Quecksilber gebracht und so das Ganze zur Untersuchung nach Basel transportirt.

12 Controlbestimmungen am Spektrophotometer mit 12 verschiedenen Verdünnungen derselben Stammlösung von Schweineblut, die von E. Veillon und F. Suter (Winter 1893) ausgeführt wurden, ergaben eine durchschnittliche Abweichung von 2,77 Proc. vom Mittel. Jede Einzelbestimmung war dabei das Mittel von 20 Ablesungen in jedem Strahlenbezirk. Den spektrophotometrischen Zahlen haften also ziemlich grosse Fehler an. —

C. Untersuchungsobjecte.

Zur Untersuchung kam .das Blut von Menschen und Kaninchen. —

1. Untersuchungen an Menschen.

Das Blut zur Untersuchung wurde durch einen Lanzettstich in die Dorsalseite des letzten Fingergliedes gewonnen; von einer vorhergehenden Reinigung der Haut wurde abgesehen, um nicht durch dieselbe Circulationsstörungen herbeizuführen. Der Einstich wurde stets so tief gemacht, dass reichlich Blut floss; der erste Tropfen wurde abgewischt und erst der zweite zur Untersuchung verwendet.

Beim Menschen erhält man innerhalb kürzerer Zeit sehr constante Blutkörperchenzahlen, wie 2 Beobachtungsreihen von S. Karcher und F. Suter beweisen.

Reihe von S. Karcher. Eigenes Fingerblut in der Zeit von 30 Tagen. Für jede Beobachtung eine Mélangeurfüllung und Zählen von je 100 Quadraten in 2 Kammerfüllungen.

Tabelle III.

	Datum		
1.	20. Juni	1893	5 240 000
	21. „	„	5 216 000
3.	23. „	„	5 322 000
	27. „	„	5 388 000
5.	28. „	„	5 380 000
	29. „	„	5 428 000
7.	3. Juli	1893	5 432 000
	6. „	„	5 268 000
9.	13. „	„	5 232 000
	16. „	„	5 400 000
11.	18. „	„	5 392 000
	19. „	„	5 528 000
		Mittel	5 369 000

Mittlere Abweichung vom Mittel	87 166	Zellen	=	1,6	Proc.
Grösste „ „ „	163 000	„	=	3,03	„
Wahrsch. „ „ „	73 337	„	=	1,37	„

Reihe von F. Suter mit eigenem Fingerblut in der Zeit von 5 Tagen. Im Uebrigen wie oben.

Tabelle IV.

Datum	
15. October 1893	5 488 000
	5 584 000
	5 432 000
	5 416 000
16. October 1893	5 416 000
	5 504 000
	5 472 000
	5 592 000
19. October 1893	5 472 000
	5 480 000
	5 320 000
	5 488 000
Mittel	5 472 000

Mittlere Abweichung vom Mittel	0,79	Proc.
Grösste „ „ „	2,77	„
Wahrsch. „ „ „	0,805	„

Wenn schon diese Controlbestimmungen eine bestimmte Garantie für die Zuverlässigkeit der Blutkörperchenzählungen gewähren — beide sind allerdings erst ausgeführt, nachdem die Beobachter sich durch eine grössere Zahl von Bestimmungen schon einige Uebung

erworben hatten —, so schien es doch wünschenswerth, noch auf andere Art Controle auszuüben. Das geschah, indem für jede Bestimmung die Mittelzahl aus 2 Zählungen aus 2 Mélangeurfüllungen genommen wurde. Jeder Mélangeur wurde aus besonderen Blutstropfen gefüllt. Auf diese Art wird die einzelne Zahl nicht nur möglichst genau, sondern man eliminirt auch Ungenauigkeiten, die sich durch Unregelmässigkeiten der Circulation u. s. w. ergeben können; Unregelmässigkeiten, die übrigens viel weniger beim Menschen (Siehe d. Reihen Tabelle III u. IV), als vielmehr beim Kaninchen in Betracht fallen. Die Zahlen aus Serneus und aus Langenbruck sind Mittelzahlen aus Doppelbestimmungen. —

Was die Lebensweise der untersuchten Menschen in Basel und an den Orten, wo sie sich der Einwirkung des Höhenklimas aussetzten, anbetrifft, so ist zu bemerken, dass die Ernährung oben und unten fast genau dieselbe war, dass die meisten sich aber an dem Höhencurorte mehr Bewegung gaben als unten, wie es ein Ferienaufenthalt mit sich bringt. Selbstverständlich wurde vermieden, Blutuntersuchungen auszuführen an oder nach Tagen grösserer körperlicher Anstrengungen, wo durch Wasserverlust durch Schwitzen u. s. w. Veränderungen in der Blutbeschaffenheit sich hätten einstellen können.

2. Untersuchungen an Kaninchen.

Um auch Untersuchungsobjecte zu besitzen, für die in der Höhenstation die gleichen Ernährungs- und Aufenthaltsverhältnisse wie in Basel hergestellt werden können, wurden auch Kaninchen verwendet, gleichgeschlechtige Thiere, aus dem Stall des Baseler physiologischen Institutes, die an das Zusammenleben im engen Raum gewohnt waren. Die Ernährung war unten und oben genau gleich (Kleie mit Wasser, etwas Grünfutter).

Das Blut zur Untersuchung wurde theils aus den Ohrgefässen, theils aus grösseren Arterien genommen.

Aus den Arterien erhält man das Blut am sichersten ohne die Veränderungen, wie sie locale Circulationsstörungen bedingen können, wenn jedesmal aus der in das Gefäss eingebundenen Canüle eine gewisse Menge Blut herausgelassen wird, bevor man das zur Untersuchung nöthige Blut gewinnt. Ueberall da, wo grössere Blutquanta nöthig sind, wie z. B. für spektrophotometrische Zwecke, wurde Arterienblut genommen. Wurde zur Blutkörperchenzählung Blut aus kleineren Gefässen genommen (Art. radialis, saphena, poplitea u. s. w.), so wurde keine Canüle eingeführt, sondern wir liessen das Blut

einfach in die gut ausgetrocknete Wunde laufen und füllten da unsere Apparate. —

Schon die ersten Zählungen an Kaninchen gaben ziemlich grosse Abweichungen im Vergleich mit den constanten Befunden beim Menschen. Die ersten Zählungen waren aus Ohrblut gemacht worden, wir dachten deshalb sofort an locale Circulationsstörungen, und E. Veillon und F. Suter machten eine Reihe von Controlzählungen aus Arterie und Ohr.

Tabelle V.

Kaninchen	Arterie	Ohr
I	5 300 000	5 228 000
II	5 594 000	5 618 000
III	7 533 000	7 428 000
IV	7 272 000	7 244 000
V	6 229 000	6 200 000
VI	4 643 000	4 760 000
VII	5 449 000	5 480 000
VIII	4 920 000	4 962 000
IX	6 437 000	5 862 000
	1 Tag später	5 816 000
	2 Tage später	5 809 000

Auch Controlzählungen aus je einem Ohr stehen uns in grosser Zahl zur Verfügung aus den vielen Doppelbestimmungen, die in Serneus und Langenbruck gemacht wurden. Wir entnehmen einer grösseren Reihe einige Zahlen als Beispiele:

Tabelle VI.

Kaninchen	Rechtes Ohr	Linkes Ohr
I	5 022 000	5 144 000
II	5 328 000	5 346 000
III	5 248 000	5 124 000
IV	4 200 000	4 198 000
V	4 656 000	4 696 000
VI	3 900 000	4 064 000
VII	3 944 000	3 920 000
VIII	4 917 000	5 168 000
IX	4 456 000	4 672 000
X	5 192 000	5 140 000
	u. s. w.	

Die Durchsicht dieser Zahlen ergiebt zufriedenstellende Uebereinstimmung. Nur an einer Stelle (IX Tabelle V) stimmt Arterien- und Ohrzählung schlecht. Die Ohrzählung scheint aber richtig gewesen zu sein, da Zählungen an anderen Tagen die gleichen Zahlen gaben. Auf jeden Fall sind überall, wo ganz sichere Werthe für die Blutkörperchenzahlen nöthig sind, Doppelbestimmungen am Platz,

da sie allein vor allen Zufälligkeiten, die dem Untersuchten oder dem Untersuchenden zur Last fallen, schützen.

Noch wichtiger als die Frage, wie sich die Blutkörperchenzahl beim Kaninchen zu gleicher Zeit in verschiedenen Gefässprovinzen verhält — diese Zahl ist ja, wie oben gesagt wurde, jeder Zeit genau festzustellen —, ist die Frage, ob innerhalb längerer Zeit die Blutkörperchenzahl beim Kaninchen eine constante ist. Für die Untersuchungen in Langenbruck haben wir an mehr als 20 Kaninchen den Blutkörperchengehalt des Blutes während längerer Zeit regelmässig bestimmt. Wir geben aus diesen Reihen einige Beispiele (E. Veillon).

Tabelle VII.

Kaninchen IX. Arterienblut; jede Zahl das Mittel aus Doppelzählungen.

	22. Sept. 1893	27. Sept. 1893	3. Oct. 1893	6. Oct. 1893	12. Oct. 1893
	4 528 000	4 542 000	4 566 000	4 416 000	4 342 000
Gewicht:	1720	1820	1750	1750	1470
					Tod an Diarrhoe.

Kaninchen X. Wie oben.

	25. Sept. 1893	30. Sept. 1893	5. Oct. 1893	12. Oct. 1893
	4 276 000	4 384 000	4 346 000	4 886 000
Gewicht:	1950	1910	1900	1710
				Tod an Diarrhoe.

Kaninchen I. Ohrzählungen; Doppelzählungen.

11. Juli 1894	18. Juli 1894	23. Juli 1894	3. Aug. 1894	6. Aug. 1864
3 236 000	4 348 000	4 896 000	5 532 000	5 328 000
6. Aug. 1894	7. Aug. 1894	8. Aug. 1894	9. Aug. 1894	
5 348 000	5 640 000	5 400 000	5 312 000	

Kaninchen II. Zählungen mit Ohrblut. Doppelzählungen.

11. Juli. 1894	19. Juli 1894	3. Aug. 1896	6. Aug. 1894	6. Aug. 1894
4 984 000	5 100 000	5 560 000	5 172 000	5 256 000
8. Aug. 1894	9. Aug. 1894			
4 980 000	5 120 000			

Die Durchsicht dieser Zahlen, die alle in Basel gewonnen sind, zeigt, dass bei einem Thier die Blutzusammensetzung längere Zeit hindurch eine sehr constante ist, beim anderen Aenderungen hohen Grades auftreten, für die uns jede Erklärung fehlt. Dadurch wird das Kaninchen natürlich für Blutuntersuchungen wenig brauchbar, besonders dann, wenn es sich um kleine Unterschiede in der Blutzusammensetzung handelt (wie für Langenbruck). Dass wir es hier mit thatsächlichen Veränderungen in der Blutzusammensetzung, die nun durch Unregelmässigkeiten in

der Blutvertheilung oder sehr labiler Blutzusammensetzung oder anderes bedingt sein mögen, zu thun haben und nicht mit Versuchsfehlern, ist für uns Sicherheit. Jede Einzelzahl ist das Mittel aus Doppelzählungen, und die Zahlen stammen aus einer Zeit, zu welcher wir uns durch vieles Arbeiten mit den Zählapparaten schon eine genügende Sicherheit erworben hatten. Wir nehmen also alle Befunde von Aenderung der Blutkörperchenzahl bei Kaninchen mit grösster Vorsicht auf, falls dieselben nicht durch genügende Controlbestimmungen sicher gestellt sind. —

Dass Hämoglobinbestimmungen an Kaninchen mit noch grösserer Vorsicht zu verwerthen sind, als Blutkörperchenzählungen, ergiebt sich aus dem, was oben über solche Bestimmungen im Allgemeinen gesagt wurde, zusammengenommen mit dem, was eben über die Brauchbarkeit der Kaninchen zu Blutuntersuchungen mitgetheilt wurde. —

2.
Untersuchungen in Champéry (1052 m).

Von

J. Karcher.

Sommer 1893.

Die Untersuchungen von S. Karcher betreffen 6 Menschen, die in Basel, in Champéry (Canton Wallis, 1052 m) und wieder in Basel untersucht wurden. Die Blutkörperchenzählungen sind alle Morgens gemacht, und es ist immer der gleiche Mélangeur verwendet worden. Alle Untersuchten machten in Champéry ihren Ferienaufenthalt und gaben sich deshalb dort mehr körperliche Bewegung und genossen mehr frische Luft, als das in Basel vorher und nachher der Fall war. Die Ernährungsverhältnisse boten in Champéry gegenüber Basel keine auffälligen Abweichungen. Die Aussentemperatur war in Champéry, entsprechend der höheren Lage, etwas kühler als in Basel. —

Wir stellen die Ergebnisse der Blutkörperchenzählungen in einer Tabelle zusammen.

Tabelle VIII.

	Basel (266 m)	Champéry (1052 m)	Basel (266 m)
1. S. Karcher, 21 J., Cand. med. Gesund.	Mittel aus 12 Zählgn. v. 20. Juni bis 19. Juli 5 369 000	1. Tag 5,336 5. Tag 5,848 14. Tag 6,212 25. Tag 6,088 26. Tag 6,080	2. Tag 5,870 50. Tag 5,760

	Basel (266 m)	Champéry (1052 m)	Basel (266 m)
2. G. K., 17 J., Gymnasiast. Gesund.	Mittel aus 4 Zählgn. 5 507 000	8. Tag 5,936 / 18. Tag 6,128 / 26. Tag 5,952	6. Tag 5,908 / 30. Tag 5,656 / 50. Tag 5,500
3. H. H., 21 J. Stud. phil. Gesund.	Mittel aus 2 Zählgn. innerhalb 14 Tagen 4 940 000	9. Tag 5,456 / 18. Tag 5,642 / 23. Tag 5,546	8. Tag 5,224 / 50. Tag 5,106
4. Frau K. Gesund.	Mittel aus 2 Zählgn. in 14 Tagen 4 694 000	10. Tag 4,988 / 27. Tag 5,576	23. Tag 4,776 / 43. Tag 4,956
5. Herr K., 53 J. Gesund.	5 128 000	26. Tag 5,400	60. Tag 5,064
6. L. H., 17 J., Gymnasiast. Gesund.	Mittel aus 2 Zählgn. innerhalb 3 Wochen 5 317 000	8. Tag 5,608 / 16. Tag 5,516 / 20. Tag 5,592	8. Tag 5,364 / 60. Tag 5,312

Aus der Tabelle VIII ergiebt sich, dass der Blutkörperchengehalt des Blutes aller Untersuchten in Champéry zugenommen und nachher nach der Rückkehr ins Tiefland in Basel wieder abgenommen hat.

Wenn wir die grossen Zunahmen beim Uebergang ins Höhenklima und die grössten Abnahmen bei der Rückkehr ins Flachland für den einzelnen Untersuchten nebeneinander stellen, so erhalten wir folgende kleine Tabelle:

Tabelle IX.

	Zunahme Basel-Champéry; Höhendiff. 786 m	Abnahme Champéry-Basel; Höhendiff. 786 m
J. K.	843 000	452 000
G. K.	621 000	628 000
H. H.	702 000	536 000
Frau K.	882 000	620 000
Herr K.	360 000	424 000
E. H.	291 000	296 000

Die Zunahme der Blutkörperchenzahl in Champéry und die Abnahme in Basel sind so gross, dass sie weit über den Fehlern der Methodik stehen.

Wenn wir statt der grössten Zunahmen das Mittel aus den Blutkörperchenzahlen in Champéry nehmen, die nach Erreichung des Maximums noch bestimmt wurden, so erhalten wir:

Tabelle X.

Basel-Champéry Zunahme:

Maximum	18	Proc.	in 27	Tagen
Minimum	5,4	=	= 8	=
Mittel	9,3	=	= 20	=

Mittelzahl in Basel 5 169 000
= = Champéry . . 5 712 000
= = Basel 5 281 000

Zunahme Basel-Champéry:
= 543 000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter = 9,5 Proc.
Abnahme Champéry-Basel:
= 431 000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter = 8,16 Proc.

Wie ohne Weiteres aus den weiter oben mitgetheilten Tabellen sichtbar ist, ist die Reaction der verschiedenen untersuchten Individuen eine sehr verschieden grosse. Wir wollen nicht auf eine Discussion der möglichen Ursachen dieser Unterschiede eingehen. Die Zahl unserer Beobachtungen ist eine viel zu kleine, als dass in dieser Beziehung mit Sicherheit könnten Schlüsse gezogen werden. Es liegt natürlich nahe, zur Erklärung der verschiedenen Reactionsfähigkeit des hämopoiëtischen Apparates von verschiedenem Alter, verschiedenem Geschlecht, individueller Disposition, verschiedenem Blutkörperchengehalt im Tiefland u. s. w. zu sprechen.

Auch die Reactionszeit ist eine sehr verschiedene; allerdings ist mit Ausnahme von Nr. 4 (Frau K.) Tabelle VIII die Hauptreaction des Blutes auf die Klimaveränderung nach 8—10 Tagen abgeschlossen.

Mit Sicherheit ergiebt sich aus den mitgetheilten Beobachtungen, dass eine Höhendifferenz von 786 m einen bedeutenden Einfluss auf die Blutzusammensetzung des Menschen ausübt, der sich in einer Vermehrung der Blutkörperchenzahl äussert.

Nach der Rückkehr ins Tiefland nimmt die Zahl der Blutkörperchen wieder ab. In unserem Fall wird aber nicht das frühere Niveau erreicht, sondern die Zahlen bleiben über demselben. Ob hier in einzelnen Fällen ein Heileffect erzielt worden ist, oder ob es sich um Zufälligkeiten handelt, bleibt dahingestellt.

In Champéry sind auch zwei weibliche Kaninchen untersucht worden, deren Blutkörperchenzahl vorher in Basel bestimmt worden war. Alle Blutentnahmen wurden aus Arterien gemacht.

TABELLE XI.

	Basel (266 m)		Champéry (1052 m).	
Kaninchen I	6 083 5 840	5 961 000	18. Tag 5 984 000	26. Tag 6 339 000
Kaninchen II	5 596 5 704	5 650 000	3. Tag 5 816 000	6. Tag 6 080 000
			16. Tag 6 276 000	28. Tag 6 240 000

Die zwei Zahlenreihen haben für sich keinen beweisenden Werth, da Nr. 1 spät und wenig reagirt hat; im Zusammenhang mit den beim Menschen erhaltenen Zahlen mögen sie aber doch angeführt werden. —

3.

Untersuchungen in Serneus (985 m).

Von

F. Suter.

Sommer 1893.

Zu gleicher Zeit, wie die Untersuchungen in Champéry, sind die in Serneus (Canton Graubünden, Prättigau 985 m über Meer) ausgeführt worden. In Serneus sind nur 2 Zählungsreihen an Menschen ausgeführt worden; im Uebrigen kamen Kaninchen zur Untersuchung. Wir haben oben unsere Ansichten über die Brauchbarkeit dieser Thiere zu Blutuntersuchungen mitgetheilt. Aus den weiter unten angeführten Zahlen wird sich aber ergeben, dass die Aenderungen in der Blutzusammensetzung so eindeutig sind, dass für Höhendifferenzen, wie Basel-Serneus, die an Kaninchen erhobenen Befunde noch voll beweiskräftig sind. —

In Serneus sind neben Blutkörperchenzählungen auch Hämoglobinbestimmungen gemacht worden. Da aus früher angeführten Gründen die Hämoglobinzahlen eine ganz andere Deutung bedürfen als die Blutkörperchenzahlen, so theilen wir sie getrennt von den letzteren mit. —

1. Blutkörperchenzählungen in Serneus.

Tabelle XII.

	F. Suter, 23 J. alt	Dr. H. G. St., 23 J.	Kaninchen I	Kaninchen II	Kaninchen III	Kaninchen IV	Kaninchen V
			Basel (266 m).				
3.—14.	5,382 5,368	—	5,300	5,594	5,816	5,156	5,760
August	5,336 5,147	—	5,228	5,618	5,792	5,140	5,508
	5,357 5,471	—	—	5,673	—	[5,148]	5,632
	5,392 5,360	—	—	—	—	—	[5,633]
			Serneus (1052 m).				
1. Tag	—	—	—	—	—	—	5,788
2. „	5,273	4,802	—	—	—	5,676	—
3. „	5,256	4,808	—	—	6,426	—	5,844
4. „	—	—	—	—	—	5,677	—
5. „	5,439	—	—	—	7,098	—	—
6. „	—	5,096	4,752	—	—	5,972	6,104
7. „	5,576	—	—	5,867	—	—	—
8. „	—	—	—	—	—	6,242	6,470
9. „	5,846	5,085	4,995	—	—	—	—

	F. Suter, 23 J. alt	Dr. H. G. St., 23 J.	Kaninchen 1	Kaninchen II	Kaninchen III	Kaninchen IV	Kaninchen V
10. Tag	—	—	—	—	—	6,338	—
11. „	5,904	—	—	—	7,072	—	—
12. „	—	—	—	—	—	6,604	6,943
13. „	6,090	5,436	—	7,046	—	—	—
14. „	—	—	—	—	—	**6,684**	**6,500**
15. „	5,985	—	—	—	—	—	—
16. „	—	5,696	—	—	—	—	—
17. „	—	—	—	—	7,404	—	—
18. „	6,261	—	—	—	—	—	—
19. „	—	6,087	—	—	—	—	—
22. „	6,004	5,997	—	—	—	—	—
29. „	—	—	—	—	7,533	—	—
30. „	6,081	5,972	—	—	—	—	—
31. „	—	—	6,380	7,272	—	—	—
33. „	—	—	6,200	7,244	—	—	—
Basel (266 m).							
2. Tag	6,033	—	—	—	—	—	—
3. „	—	—	—	—	7,184	6,327	6,289
4 „	5,574	5,576	—	—	—	—	—
5. „	—	—	—	—	7,048	5,899	5,620
6. „	5,459	—	—	6,584	6,752	—	—
7. „	—	—	—	—	—	5,756	5,428
8. „	5,500	—	—	—	6,572	—	—
9. „	—	—	5,086	—	—	5,533	5,477
11. „	5,518	—	—	—	6,442	—	—
12. „	—	—	—	6,220	—	—	5,632
13. „	5,474	5,428	—	—	—	6,072	—
20. „	—	5,320	—	—	5,448	—	4,708
21. „	—	—	4,742	5,416	—	5,134	—

Der Uebersichtlichkeit halber stellen wir die Mittelzahlen für Basel, für Serneus, nachdem die Reactionszeit vorüber war, und wieder für Basel, nachdem die Abnahme der Zahl der Blutkörperchen ihr Ende erreicht hatte, zusammen.

TABELLE XIII.

	Basel (266 m)	Serneus (985)	Basel (266 m)
F. Suter	5 345 000	6 084 000	5 474 000
Dr. H. G. St. . . .	(4 800 000)	6 015 000	5 320 000
Kaninchen 1 . . .	5 264 000	6 290 000	4 742 000
„ II . . .	5 629 000	7 258 000	5 416 000
„ III . . .	5 804 000	7 469 000	5 448 000
„ IV . . .	5 148 000	6 684 000	5 134 000
„ V . . .	5 633 000	6 500 000	4 708 000

Die Untersuchungen in Serneus liefern das gleiche Resultat wie die in Champéry.

Der Uebergang aus einer Höhe von 266 m über Meer (Basel) in eine Höhe von 985 m ü. M. (Serneus) führt eine Vermehrung der rothen Blutkörperchen beim Menschen

und beim Kaninchen herbei; nach der Rückkehr ins Tiefland (Basel) nimmt die Zahl der Blutkörperchen wieder ab.

Dieses Resultat ergiebt sich mit aller Sicherheit aus den mitgetheilten Beobachtungen, da die Differenzen weit über den der Methode anhaftenden Fehlern stehen.

Für Nr. 2 Dr. H. G. St. fehlen die Zahlen in Basel; wir haben dafür die Zahlen der ersten Tage in Serneus gesetzt, bevor eine Reaction begann.

Kaninchen IV und V kamen als spätere Sendung nach Serneus und waren nur 14 Tage dort. Die Zahlen in Basel (oben Arterie) sind von E. Veillon bestimmt. Kaninchen I zeigt, aus unbekannten Gründen, erst eine Abnahme der Blutkörperchenzahl (Krankheit?), nachher aber eine Endzahl bedeutend über dem Baseler Niveau.

Die Gewichte der Kaninchen betrugen:

Tabelle XIV.

	Basel	Serneus	Basel
Kaninchen I . . .	2410—2450	2350	2510—2560
= II . . .	2750	2575	2760—2830
= III . . .	2410	2250	2410—2300
= IV . . .	2520	2550	2510—2630
= V . . .	2100	2050	1930—2090

Die Thiere waren in Serneus alle etwas leichter als vorher und nachher in Basel, obschon sie oben und unten das gleiche Futter bekamen. Vielleicht auch, dass uns eine Wage einen Streich gespielt hat.

Die Schlusszahlen der Kaninchen in Basel vom 20. und 21. Tage zeichnen sich fast alle durch ihre Niedrigkeit aus; im Stalle des physiologischen Instituts in Basel herrschte damals eine Diarrhoe, und viele andere Thiere fielen derselben zum Opfer. Als Schlusszahlen in Basel setzen wir also vielleicht am vortheilhaftesten die Zählungen vom 11. und 12. Tage.

Einzelne Zahlenreihen sind so vollständig, dass wir daraus nicht nur Mittel für die einzelnen Beobachtungsstationen bilden können, sondern dass wir uns aus denselben Curven construiren können, die uns den zeitlichen Verlauf der Reaction des hämopoiëtischen Apparates auf das Höhenklima darstellen; dieselben stimmen durchaus überein mit dem, was in Champéry und Arosa gefunden worden ist. Ungefähr am 4. Tage nach der Ankunft aus dem Tiefland in die Höhenstation (Champéry, Serneus) beginnt eine Vermehrung der

rothen Blutkörperchen; diese Vermehrung ist eine progressive und erreicht in 10 bis 14 Tagen nach der Ankunft ihr Ende, die Zahl der Blutkörperchen damit ein Maximum, das in der Folgezeit mehr oder weniger genau eingehalten wird. Wird der Ablauf dieser Blutveränderung graphisch dargestellt, die Zeiten als Abscissen, die Blutkörperchenzahlen als Ordinaten, so steigt die Curve vom 4. bis 10. Tage des Aufenthalts in der Höhenstation sehr steil an.

Es wird Denjenigen, die über ein viel grösseres Beobachtungsmaterial als wir verfügen, vorbehalten sein, Abweichungen und Unregelmässigkeiten, die sich auch in unseren Zahlen finden, zu discutiren. Im Grossen glauben wir aber, den Verlauf der Reaction des hämopoiëtischen Apparates auf das Höhenklima mit unseren Beobachtungen festgestellt zu haben.

Es wirft nicht viel ab, noch einen genaueren Vergleich der Zahlen aus Champéry mit denen aus Serneus durchzuführen. Wir müssten uns auf zu viele Vermuthungen über individuelle Disposition u. s. w. einlassen.

Die mittlere Zunahme beim Menschen beträgt für Champéry 18 Proc., für Serneus 25,2 Proc.; in Serneus sind zwei sehr reactionsfähige, in Champéry neben solchen weniger reactionsfähige Individuen untersucht worden.

Die Zunahme der Blutkörperchen bei den Kaninchen in Serneus ist sehr gross. Im Mittel 24,7 Proc. (19,4 bis 28,9 Proc.).

2. Hämoglobinbestimmungen in Serneus.

Für die Beurtheilung der Hämoglobinbestimmungen gilt das, was weiter oben gesagt worden ist.

Jede Einzelzahl wurde folgendermaassen erhalten: Aus einem Blutstropfen wurde die Capillare des Mélangeurs so gefüllt, dass entweder die Verdünnung $^1/_{200}$, $^1/_{300}$ oder $^1/_{400}$ erreicht wurde. Die Färbkraft dieser Blutlösung wurde in zwei verschieden hohen Gefässen am Keil des Fleischl-Miescher'schen Apparates bestimmt; für jedes Gefäss wurden 10 Ablesungen gemacht und nach der Mittelzahl dieser Ablesungen, für jedes Gefäss gesondert, aus der Calibrirungstabelle des Instrumentes der Hämoglobingehalt der Lösung abgelesen und daraus durch Multiplication mit der Verdünnung der procentische Gehalt des Blutes an Hämoglobin bestimmt. Die Zahlen aus den zwei Gefässen, deren Höhe sich wie 4 : 5 verhielt, stimmen im Allgemeinen gut überein. Tabelle XV giebt die gefundenen Hämoglobinzahlen in Procenten.

Tabelle XV.

	F. Suter	Dr. H. G. St.	Kaninchen I	Kaninchen II	Kaninchen III	Kaninchen IV	Kaninchen V
				Basel.			
	13,67	—	11,43	13,15	13,46	—	—
	15,67	—	11,95	11,95	11,64	—	—
	—	—	11,28	11,28	11,57 11,70	—	—
	—	—	11,77	11,77	11,82	—	—
	—	—	—	—	11,75	—	—
	—	—	—	—	11,56	—	—
				Serneus.			
5. Tag	—	—	—	—	13,39	—	—
6. "	—	—	10,12	—	—	—	—
9. "	16,08	13,75	10,17	—	—	—	—
10. "	—	—	—	11,28	—	—	—
11. "	15,40	—	—	—	—	—	—
12. "	—	—	—	—	—	—	—
13. "	+	15,53	—	—	—	—	—
14. "	—	—	—	—	—	13,71	12,55
15. "	15,68	—	—	—	—	—	—
18. "	17,14	18,06	—	—	15,03	—	—
21. "	16,83	16,87	—	—	—	—	—
24. "	—	16,86	—	—	—	—	—
27. "	—	—	—	—	—	—	—
30. "	—	—	12,18	15,21	—	—	—
31. "	—	16,88	—	15,20	—	—	—
32. "	19,18	—	—	—	14,75	—	—
33. "	—	—	—	—	14,82	—	—
				Basel.			
2. Tag	—	—	—	—	—	—	—
3. "	16,87	—	—	—	—	12,00	—
4. "	—	—	—	—	—	—	—
5. "	(12,50?)	—	—	—	14,72	12,28	11,98
6. "	—	—	—	—	12,40	—	—
7. "	16,38	—	—	13,58	—	10,80	11,51
8. "	—	—	—	—	13,32	—	—
9. "	15,91	—	11,23	—	—	10,42	11,14
10. "	16,31	16,74	—	—	—	—	—
11. "	—	—	—	—	—	—	—
12. "	15,92	—	—	12,58	13,43	11,24	11,51
13. "	—	—	—	—	—	—	—
15. "	—	—	—	—	—	—	—
17. "	—	17,22	—	—	—	—	—

Wir wollen uns nicht auf die Besprechung von Einzelheiten der Tabelle einlassen, sondern wir geben Mittelzahlen aus Basel, aus Serneus — die Bestimmungen nach dem Zeitpunkt sind dazu benutzt, da die Blutkörperchenzahl ihr Maximum erreicht hatte — und wieder aus Basel. Dabei laufen wir allerdings Gefahr, dass die Zahlen in Serneus zu klein ausfallen, da wir die vielleicht unrichtige Annahme machen, dass mit dem Blutkörperchenmaximum auch das Hämoglobinmaximum erreicht worden sei.

Tabelle XVI.

	Basel (266 m)	Serneus (985 m)	Basel (266 m)
F. Suter	14,75	16,86	15,70
Dr. H. G. St.	13,75	16,85	16,98
Kaninchen I	11,65	12,17	11,22
„ II	12,68	14,52	12,55
„ III	11,94	14,57	13,05
„ IV	—	13,71	10,83
„ V	—	12,55	11,33

Wir glauben, dass trotz aller Mängel der Methodik sich doch auch aus den Hämoglobinbestimmungen das Resultat ergiebt, dass noch in einer Höhe von 985 m eine Vermehrung des Hämoglobins im Blute eintritt. Wir glauben es umsomehr, da auch spektrophotometrische Controlbestimmungen an den Kaninchen das gleiche Resultat ergaben. Wir haben schon weiter oben die Methode, die zum Transport des Blutes nach Basel benutzt wurde, beschrieben und die Fehler unserer spektrophotometrischen Bestimmungen angegeben. Die Blutproben in Serneus wurden zu Ende des Aufenthaltes gewonnen und eine Woche später in Basel untersucht; die aus Basel wurden vor Abreise nach Serneus gewonnen und erst etwa 7 Wochen später mit denen aus Serneus untersucht. Etwaige Fehler aus der Art der Aufbewahrung müssten also für die Baseler Brutproben viel bedeutender ausfallen als für die aus Serneus. Die Blutproben nach der Rückkunft aus Serneus wurden in Basel frisch untersucht.

Tabelle XVII.

Spektrophotometrisch bestimmte Hämoglobinzahlen.

	Basel	Serneus	Basel
Kaninchen I	9,60 Proc.	11,88 Proc.	11,54 Proc.
„ II	11,93 „	14,64 „	12,37 „
„ III	12,87 „	15,52 „	13,00 „

Das Mittel aus der Zunahme des Hämoglobins in Serneus beträgt aus den spektrophotometrischen Zahlen 22 Proc., aus den hämometrischen 13,6 Proc.[1]) Beide Zahlen, wenn auch sehr verschieden gross, liegen doch ein Bedeutendes ausserhalb der Fehlergrenzen.

Ueber den zeitlichen Ablauf der Hämoglobinbildung im Höhenklima fehlt uns einstweilen jedes sichere Urtheil, und wir müssen uns mit dem Resultat begnügen, dass eine Vermehrung des Hämoglobins durch die Höhenluft von Serneus herbeigeführt wird.

1) Die Abweichungen zwischen Hämometer- und Spektrophotometerzahlen dürften, zum Theil wenigstens, auf einem kleinen, erst später entdeckten Fehler am Spektrophotometer erklärt werden. Der Herausgeber.

4.

Beobachtungen in Langenbruck (700 m über Meer).

Von

E. Veillon und F. Suter.

Sommer und Herbst 1893 und 1894.

Die positiven Resultate, die sich für Höhendifferenzen von 780 und 720 m (Champéry und Serneus) ergeben hatten, forderten dringend dazu auf, auch noch geringere Höhen in den Bereich der Untersuchung zu ziehen.

Im Herbst 1893 untersuchte E. Veillon eine Reihe von 6 Kaninchen in Basel 266 m, in Langenbruck (im Jura, Canton Baselland) 700 m und wieder in Basel. (Höhendifferenz 434 m). Alle Blutkörperchenzählungen wurden aus Blut grösserer Arterien gemacht und strengste Controle geübt, dass die Thiere in Basel und Langenbruck genau das gleiche Futter bekamen.

Die Reihe schien ein positives Resultat zu geben. 4 Thiere (2 starben in Langenbruck an Phlegmonen) zeigten oben eine Zunahme des Blutkörperchengehaltes von 2,6 bis 7,7 Proc., im Mittel von 5,4 Proc. (cf. Vortrag von Prof. Miescher, Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte 1893 S. 820).

Diese erste Reihe wurde nur als vorläufige Orientirung angesehen, und im Sommer und Herbst 1894 wurden die Beobachtungen von E. Veillon und F. Suter fortgesetzt.

Es wurden vom Juni bis October im Ganzen 14 Kaninchen in Basel, Langenbruck und wieder in Basel untersucht und für jede Station eine Menge von Zählungen gemacht. Diese Zählungen haben uns aber gelehrt, dass Kaninchen ein schlechtes Untersuchungsobject sind, dann, wenn es auf geringe Aenderungen in der Blutbeschaffenheit ankommt. Wenn wir auch hin und wieder glaubten, in Langenbruck eine deutliche Vermehrung der Blutkörperchenzahl constatiren zu können, so zeigten wieder andere Thiere gar nichts oder in Basel schon Differenzen, welche die Grösse der Veränderung in Langenbruck übertrafen.

Zur Illustration des eben Gesagten lassen wir einige beliebig ausgewählte Zählungsreihen folgen.

Tabelle XVIII.

Kaninchen I. Serie 1893. Arterienblut.

Basel	5 552 000 — 5 476 000 — 5 410 000	(15.—21. September).
Langenbruck	5 460 000 — 5 672 000 — 5 768 000	(27. Sept. bis 21. Oct.).
Basel	5 530 000 — 5 388 000.	

Kaninchen III. Serie II 1894. Ohrblut.

Basel . . . . 5 460 000 — 5 192 000 — 4 552 000 — 5 144 000.
Langenbruck 4 644 000 — 4 624 000.
Basel . . . . 4 904 000 — 5 188 000 — 5 560 000.

Kaninchen IV. Serie II 1894. Ohrblut.

Basel . . . . 5 156 000 — 4 827 000 — 5 036 000.
Langenbruck 5 724 000 — 5 768 000.
Basel . . . . 5 088 000 — 4 892 000 — 5 068 000.

Kaninchen I. Serie III. Ohrblut.

Basel . . . . 3 236 000 — 4 348 000 — 4 896 000 — 5 532 000
5 328 000 — 5 348 000 — 5 640 000 — 5 400 000
5 312 000 (11. Juli bis 10. August).
Langenbruck 5 524 000 — 5 572 000 — 5 536 000 (11. Aug. bis 19. September).
Basel . . . . 5 166 000 — 4 592 000 — 5 202 000 — 5 624 000 (6.—19. October).

Es trägt wenig ab, noch weitere Beispiele anzuführen. Die Zahlen sind nicht beweiskräftig; vielleicht, dass wir für die Kaninchen an der Schwelle der Reaction stehen, die einen reagiren, die anderen nicht.

Da die Kaninchen uns im Stich liessen, waren Untersuchungen an Menschen in grosser Zahl dringend geboten. Es fanden sich 6 Personen, die in Basel, in Langenbruck und wieder in Basel untersucht werden konnten; 20 andere wurden in Langenbruck, nachher in Basel untersucht. Alle verbrachten in Langenbruck ihre Ferien, gaben sich dort also mehr Bewegung als in Basel. Die Nahrung (specif. baslerisch) war unten und oben die gleiche; ebenso die Temperatur: in Langenbruck kühler Sommer, in Basel Herbstwetter. Alle Personen wurden nach dreiwöchentlichem Aufenthalt in Langenbruck und frühestens 14 Tage nach der Rückkehr nach Basel untersucht.

Tabelle XIX.

Nr.		Basel (266 m)	Langenbruck (700 m)	Basel (266 m)
1	Frl. H. P., 22 Jahre alt	4 576 000	4 872 000	4 484 000
2	Frl. M. P., 19 Jahre alt	4 116 000	4 440 000	4 184 000
3	Frl. E. P., 25 Jahre alt	5 182 000	5 384 000	4 928 000
4	Frau R. H., 40 Jahre alt	4 608 000	4 784 000	4 413 000
5	A. L., Magd, 28 Jahre alt	4 482 000	4 700 000	4 988 000
6	F. Suter, 24 Jahre alt	5 300 000	5 890 000	5 500 000
7	C. H., Dr. med., 40 Jahre alt . .	—	5 760 000	5 544 000
8	H. W., Schüler, 13 Jahre alt . .	—	4 968 000	5 056 000
9	P. S., Schüler, 13 Jahre alt . . .	—	5 360 000	5 128 000
10	H. W., Schülerin, 15 Jahre alt .	—	4 292 000	4 533 000

Nr.		Basel (266 m)	Langenbruck (700 m)	Basel (266 m)
11	E. A., Schülerin, 15 Jahre alt . .	—	5 120 000	4 944 000
12	Kl. B., Schülerin, 15 Jahre alt .	—	5 244 000	4 980 000
13	E. W., Schülerin, 15 Jahre alt .	—	4 896 000	4 688 000
14	Frl. M. Sch., 19 Jahre alt	—	4 804 000	4 064 000
15	E. F., Magd, 41 Jahre alt	—	5 192 000	4 907 000
16	Frau Sch., 30 Jahre alt	—	4 504 000	4 232 000
17	Frl. B., 20 Jahre alt	—	4 612 000	4 240 000
18	Frau B., 45 Jahre alt	—	4 268 000	4 200 000
19	Frl. H. B., 22 Jahre alt	—	4 804 000	4 712 000
20	E. B., Schülerin, 14 Jahre alt .	—	4 880 000	4 436 000
21	Th. St., Gymnasiast, 12 Jahre alt	—	5 264 000	4 296 000
22	Frl. E. K., 22 Jahre alt	—	5,824 / 5,760 } 5 792 000	5 296 000
23	Frl. E. W., 23 Jahre alt	—	5 656 000	4 680 000
24	M. M., Magd, 19 Jahre alt . . .	—	5 212 000	4 520 000
25	E. K., Magd, 18 Jahre alt	—	5 264 000	4 836 000
26	R. L., Magd, 22 Jahre alt	—	4 560 000	5 104 000

Der Uebergang von Basel nach Langenbruck hat bei sechs gesunden Menschen eine Vermehrung der rothen Blutkörperchen zur Folge gehabt; im Mittel 301,000 im ccm Blut oder 6,4 Proc. der Zahl in Basel.

Von 26 gesunden Menschen, die von Langenbruck nach dem 434 m tieferen Basel übergingen, reagirten 21 mit einer Abnahme der Blutkörperchenzahl in Basel; bei 5 nahm sie in Basel zu. Wenn wir das Mittel aus allen 26 Zahlen nehmen, so erhalten wir eine Abnahme von 274,000 Zellen oder 5,5 Proc. für Basel gegenüber Langenbruck.

An 6 Personen wurden auch Hämoglobinbestimmungen gemacht, die eine Zunahme des Hämoglobins in Langenbruck wahrscheinlich machen. Wir stellen in der folgenden Tabelle die Zahlen zusammen.

Tabelle XX.

	Hämoglobin in Procenten und Blutkörperchen in		
	Basel (266 m)	Langenbruck (700 m)	Basel (266 m)
Frl. H. P., 22 J. alt.	12,79 Proc. 4 576 000	15,02 Proc. 4 872 000	12,25 Proc. 4 484 000
Frl. M. P., 20 J. alt.	13,28 Proc. 4 116 000	13,80 Proc., 14,91 Proc. 4 384 000, 4 496 000	9,57 Proc. 4 184 000
Frl. E. P., 25 J. alt.	16,20 Proc. 5 182 000	14,34 Proc. 5 384 000	11,33 Proc. 4 928 000
Dr. C. H., 35 J. alt.	—	15,91 Proc. 5 760 000	14,68 Proc. 5 544 000

	Hämoglobin in Procenten und Blutkörperchen in			
	Basel (266 m)		Langenbruck (700 m)	Basel (266 m)
F. Suter, 24 J. alt.	7. Aug. 94	22. Aug. 94	26. Aug. bis 28. Sept.	29. Sept. bis 24. Oct.
	5 336 000	16,34 Proc.	3. Sept.	29. Sept.
	5 176 000	17,15 "	5 704 000 —	5 713 000 18,53 Proc.
	5 224 000	17,48 "	4. Sept.	2. Oct.
	5 296 000	17,32 "	5 960 000 18,34 Proc.	5 616 000 —
	5 344 000	17,03 "	17. Sept.	4. Oct.
	5 328 000		5 808 000 18,34 Proc.	5 492 000 —
	5 280 000		18. Sept.	8. Oct.
	8. Aug. 94	23. Aug. 94	5 728 000 19,17 Proc.	5 520 000 —
	5 280 000	17,22 Proc.	27. Sept.	15.—19. Oct.
		16,80 "	5 896 000 17,74 Proc.	Mittel aus 12 Zählungen
		16,99 "	28. Sept.	5 472 000
		16,84 "	5 936 000 19,19 Proc.	24. Oct.
				— 17,20 Proc.

Auch hier wieder die Unsicherheit in den Hämoglobinzahlen; doch ist vielleicht die Reihe von S. Suter den übrigen 4 Reihen gleichwerthig, da Mittelzahlen aus mehreren Bestimmungen für die einzelnen Stationen da sind. —

Wir möchten zum Schluss noch einmal kurz das Resultat unserer Beobachtungen zusammenfassen.

Der Uebergang von Basel (266 m über Meer) in eine Höhe von 1052 m oder 986 m über Meer (Champéry — Serneus) bedingt beim Menschen und Kaninchen eine bedeutende Vermehrung der rothen Blutkörperchen und sehr wahrscheinlich eine Vermehrung des Hämoglobins. Nach der Rückkehr in das Tiefland nimmt die Blutkörperchenzahl und der Hämoglobingehalt wieder ab.

Der Uebergang von Basel nach Langenbruck (Höhendifferenz 434 m) verursacht beim Menschen sehr wahrscheinlich eine Vermehrung der rothen Blutkörperchen und wahrscheinlich auch des Hämoglobins. Durch die Rückkehr von Langenbruck nach Basel wird die Blutkörperchenzahl und der Hämoglobingehalt wieder vermindert.

XIII.

Aus dem physiologischen Laboratorium von weil. Prof. F. Miescher an der Universität in Basel.

Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf die Beschaffenheit des Blutes.

Von

F. Egger, J. Karcher, F. Miescher, F. Suter und E. Veillon.

---

4. Bemerkungen zur Physiologie des Höhenklimas.

Von

F. Miescher.

Nach den hinterlassenen Aufzeichnungen des Autors bearbeitet

von

A. Jaquet.

Die Resultate der auf meine Veranlassung vorgenommenen Untersuchungen der Herren Egger, Suter, Veillon und Karcher, ganz besonders diejenigen der letzteren drei Herren, waren für mich in hohem Grade interessant. Die fast mathematische Sicherheit, mit welcher die Uebersiedelung nach einem höher gelegenen Orte eine Reaction von Seiten des blutbildenden Apparates hervorruft, schliesst jeden Zufall mit Gewissheit aus, um so mehr als die Gegenreaction durch Rückkehr ins Tiefland regelmässig erfolgt, und zwar um so intensiver als der Höhenunterschied ein grösserer ist. Wir haben es hier mit einer eigenthümlichen, durch den Höhenwechsel bedingten Reaction zu thun, welche sich der von Viault für die Hochplateaus Südamerikas beobachteten eng anschliesst.

Dass nun die von Viault festgestellte Reaction des hämopoiëtischen Apparates mit dem verminderten Sauerstoffpartiardruck der atmosphärischen Luft in directem Zusammenhang steht, haben die Versuche von P. Regnard[1]) unzweideutig erwiesen: Regnard hielt ein Meerschweinchen während eines ganzen Monates unter einer Glasglocke, in welcher mittelst eines Wassertrommelgebläses ein

---

1) Compt. rend. Soc. biol. 1892. p. 47.

einer Meereshöhe von etwa 3000 m entsprechender Grad von Luftverdünnung hergestellt wurde. Der Reinhaltung wegen wurde zwischen zwei Glocken täglich gewechselt. Nach Verlauf eines Monates, während welches das Thier nur geringe Fresslust gezeigt und nur um 17 g an Gewicht zugenommen hatte, stellte sich heraus, dass das Blut 21 Vol.-Proc. Sauerstoff absorbirte, während das Blut der daneben freigehaltenen Controlthiere blos 14—17 Vol.-Proc. aufnehmen konnte.

A priori wird man wohl mit Jourdanet geneigt sein, diese Wirkung der verdünnten Luft auf eine ungenügende Sättigung des Blutes mit Sauerstoff zurückzuführen. Die zur Begründung dieser Annahme angestellten Untersuchungen haben aber solche Resultate ergeben, dass die Theorie der Anoxyhämie von der grossen Mehrzahl der Autoren als unhaltbar völlig zurückgewiesen wurde. P. Bert[1]), der zuerst diese Frage einer experimentellen Prüfung unterwarf, kam zum Resultat, dass bis zu einem Gesammtdruck von 50 cm Hg (entsprechend einer Höhe von etwa 3300 m) das Blut sich mit Sauerstoff noch vollständig zu sättigen im Stande sei, unterhalb dieser Grenze wird die Sättigung unvollständig. Eine genaue Durchsicht seiner Zahlen zeigt aber unter den bei normalem Druck gewonnenen Werthen Schwankungen zwischen 13,3 und 22,6 Vol.-Proc. Sauerstoff. In den vier bei 56 cm Druck angestellten Versuchen findet P. Bert 18,6, 21,1, 15,5 und 12,4 Vol.-Proc. O. Ganz besonders sind die Zahlen des zweiten Versuches bemerkenswerth, wo bei normalem Drucke 21,6 und bei 56 cm Druck 21,1 Vol.-Proc. O. gefunden wurden. Selbst bei 46 cm Druck finden wir noch einen Versuch, wo die Differenz der Sauerstoffabsorption bei normalem und vermindertem Druck blos 1,2 Vol.-Proc. beträgt. Da unter diesen Versuchen fast maximale Werthe noch vorkommen, kann man trotz des geringeren Mittelwerthes diese Zahlen nicht als sicheren Beweis einer Abnahme des Sauerstoffes im arteriellen Blute betrachten. Vielmehr macht die ganze Zahlenreihe den Eindruck, dass man unvollkommene, durch irgend welche störende Momente beeinflusste Versuche vor sich habe. Möglicher Weise kommen hier Störungen der Athembewegungen, durch die eigenthümliche Fesselungsvorrichtung bedingt, in Betracht.

Die Mangelhaftigkeit der P. Bert'schen Versuche veranlasste auch Fränkel und Geppert[2]), diese Frage von Neuem aufzunehmen. Die sorgfältige Versuchstechnik dieser Autoren verleiht auch ihren Resultaten eine viel grössere Zuverlässigkeit als den eben

1) Pression barométrique. Paris 1878. p. 637.

2) Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft. Berlin 1883.

erwähnten von P. Bert. Im Gegensatze zu diesem Forscher haben auch Fränkel und Geppert[1]) gefunden, dass bei einem Barometerdrucke von 46—47 cm die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff eine noch beinahe vollständige sei. In einem einzigen Versuche, auf welchen wir noch später zurückkommen werden, betrug das Sauerstoffdeficit im Arterienblut bei herabgesetztem Drucke 3,53 Vol.-Proc. gegenüber dem bei normalem Drucke gefundenen Werth. Bei 41—42 cm Luftdruck zeigen von vier Versuchen einer genaues Gleichbleiben, zwei eine Abnahme bis zu 1 Proc. und einer eine Abnahme um 3 Vol.-Proc.; also ist auch hier noch keine constante und entschiedene Differenz zwischen der Sauerstoffdifferenz bei normalem und bei herabgesetztem Drucke zu constatiren. Erst bei Druckwerthen von 36 und 37 cm wird die Sauerstoffabnahme constant und unzweideutig.

Von wesentlicher Bedeutung zur Beurtheilung der vorliegenden Frage sind die bis dato in ihrer Tragweite noch nicht genügend gewürdigten Arbeiten von Hüfner über die Dissociationsspannung des Hämoglobins. Aus den Tabellen, welche Hüfner[2]) für mehrere Concentrationen des Blutes an Hämoglobin über die Beziehungen zwischen dem Partiardruck des Sauerstoffes und dem Sättigungsgrad des Hämoglobins mittheilt, ergiebt sich z. B. für den etwa normalen Hämoglobingehalt von 14 Proc.

bei 760 mm Barometerstand	= 159,3 mm O. P. D.	bleiben von 100 g Hg ungesättigt	1,5
„ 620 „ „	= 130 „ „	„ „ „ „ „ „	1,8
„ 525 „ „	= 110 „ „	„ „ „ „ „ „	2,1
„ 477 „ „	= 100 „ „	„ „ „ „ „ „	2,35
„ 358 „ „	= 75 „ „	„ „ „ „ „ „	3,1

Nach diesen Zahlen wäre eine unvollständige Sättigung des Bluthämoglobins erst bei Druckwerthen unter 40 cm zu erwarten. Dieses Resultat stimmt auch mit demjenigen von Fränkel und Geppert überein, welche aus ihren Versuchen den Schluss gezogen haben, dass bis zu einem Drucke von 41 cm das Blut im Thierkörper seinen Sauerstoffgehalt nicht nachweisbar ändert. In dieser Formulirung scheint uns aber dieser Satz noch keine allgemeinen Schlussfolgerungen, speciell in der Frage der Anoxyhämie des Höhenklimas zu gestatten. Ein erster Factor, der in den Versuchen von Fränkel und Geppert nicht in Betracht kommt, ist zunächst die Muskelthätigkeit. Sämmtliche Beobachter stimmen in der Angabe überein, dass die Symptome der Bergkrankheit in hohem Grade

1) l. c. S. 47.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1890. S. 1.

durch selbst geringe Muskelanstrengungen gesteigert werden. Auch im Versuche Nr. 3, in welchem bei einem Drucke von 46 cm bereits ein Sauerstoffdeficit von 3,5 Vol.-Proc. zu constatiren war, führen Fränkel und Geppert selbst dieses Resultat auf die Unruhe und die erheblichen Muskelanstrengungen des Thieres zurück. Muskelarbeit ist mit einem vermehrten Sauerstoffverbrauch verbunden; dementsprechend fliesst auch das venöse Blut sauerstoffärmer zu den Lungen zurück. Es erscheint wenigstens die Frage erlaubt, ob bei diesen niedrigen Druckwerthen, wo das Blut beinahe an der Grenze der Sättigung steht, dieselbe mit der gleichen Geschwindigkeit wie unter normalem Drucke erfolgt. Die Berechtigung dieser Frage lässt sich gewiss nicht a priori von der Hand weisen. Wenn man sich indess erinnert, wie rasch und vollständig die bei einer Elementaranalyse den Kaliapparat passirenden Gasblasen von CO_2 bis auf die letzte Spur befreit werden, wenn man sich ferner die für den Diffusionsverlauf so unvergleichlich viel günstigeren Oberflächengestaltungen und die mikroskopisch kleinen Dimensionen der Lungenalveolen vergegenwärtigt, so wird man sich wohl zu der Ansicht neigen, dass selbst in der kurzen Zeit, in welcher das einzelne Blutkörperchen das Lungencapillarnetz passirt, die Gasspannungsverhältnisse von Blut und Lungenluft sich dem Gleichgewicht schon sehr nähern werden. Da nach F. E. Schulze[1]) Arterienenden und Venenanfänge in den Lungen in der Regel um mehrere Alveolenbreiten (à ca. 0,15 mm) von einander entfernt sind, so dürfte die Durchströmungszeit durch die nichts weniger als geradlinige Capillarbahn keineswegs so sehr kurz sein, und auch wenn man die grössten in der Literatur citirten Capillargeschwindigkeiten zu Grunde legt (0,8 mm pro Sec. im Mesenterium eines Hundes bei Volkmann), viel eher eine ganze als nur eine halbe Secunde betragen. Trotz dieser günstigen Bedingungen ist es aber nicht ausgeschlossen, dass bei Druckwerthen, bei welchen der Einfluss der Dissociation des Oxyhämoglobins bereits deutlich wahrnehmbar wird, die Ausgleichgeschwindigkeit zwischen Blut und Lungenluft abnehme.

Ein zweiter Factor, der bei der Beurtheilung der Versuche von Fränkel und Geppert ferner in Betracht kommen muss, ist die in der Mehrzahl der Fälle gemachte Tracheotomie. Dieser Eingriff hat, wie verschiedene Autoren ausdrücklich betont haben, eine bessere Ventilation der Lungen zur Folge; dadurch wird die Alveolenluft sauerstoffreicher als unter gewöhnlichen Umständen, und da bei der Sättigung des Blutes nicht der Partiardruck dieses Gases in der

1) Stricker's Handbuch. I. S. 474.

atmosphärischen Luft, sondern der Sauerstoffgehalt der Alveolenluft maassgebend ist, so werden durch die Tracheotomie bessere Sättigungsbedingungen geschaffen, als in Wirklichkeit unter normalen Umständen vorhanden sind.

Wenn wir unter Zuhülfenahme dieser ebenerwähnten Momente die Möglichkeit einer mehr oder weniger ausgesprochenen Anoxyhämie für hochgelegene Stationen, wie La Paz (3700 m) oder Macrococha (4392 m) nicht mehr einfach von der Hand weisen können, so erscheint doch eine solche Auffassung für die niedrigeren bei unseren Untersuchungen in Betracht kommenden Höhenlagen vollends unannehmbar. Von dem Standpunkt ausgehend, dass für die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff der Partiardruck in den Alveolen maassgebend ist, habe ich zur Klarstellung der uns interessirenden Verhältnisse trotzdem versucht, diese Werthe für Basel und Arosa zu bestimmen.

Der mittlere Barometerstand beträgt für Basel 738 mm. Die Gesammttension der Alveolenluft wird also ca. 738 mm minus Tension des Wasserdampfes bei ca. 37° = 47 mm oder für trockene Lungenluft 691 mm Hg betragen, was bei einem Sauerstoffgehalt von 20,8 Proc. einen Sauerstoffpartiardruck von 143,7 mm Hg ausmachen würde. Für den CO_2-Gehalt der menschlichen Alveolarluft können wir folgende Zahlen als Grundlage unserer Berechnung verwenden: Vierordt hatte denselben auf 5,44 Proc. bestimmt; ich selbst habe mit Hülfe einer eigenen Methode in einer Reihe von noch nicht veröffentlichten Versuchen 5,28 Proc. und 5,39 Proc. gefunden, der Durchschnittswerth dieser drei Zahlen wäre also 5,37 Proc. Der respiratorische Quotient gesunder Menschen beim normalen, ruhigen Athmen ohne Muskelthätigkeit beträgt nach C. Speck[1]) im Mittel von 9 Personen 0,834; danach würde bei 5,37 Proc. CO_2 das durchschnittliche Sauerstoffdeficit (Abnahme des O-Gehaltes gegenüber der Exspirationsluft) der trockenen Alveolenluft 6,44 Proc. betragen, was bei 691 mm Gesammtspannung der trockenen Alveolenluft 44,63 mm ausmacht. Also beträgt für Basel (B = 738) der Sauerstoffpartiardruck der Alveolenluft beim ruhigen Athmen 143,7—44,6 = 99,1 mm Hg.

Der mittlere Barometerstand für Arosa wurde durch Interpolation der Durchschnittsziffern für Säntis, Sils und Davos durch Herrn Prof. Alb. Riggenbach gütigst berechnet und auf 606,1 mm Hg festgestellt. Zieht man davon die Wassertension bei 37° oder 47 mm

1) Physiologie des menschlichen Athmens. 1892. S. 221.



ab, so hat man eine Gesammttension für trockene Lungenluft von 559 mm. Bei einem Sauerstoffgehalt von 20,8 Proc. beträgt der Sauerstoffpartiardruck in der Inspirationsluft 116,3 mm Hg; davon ist noch der Werth für das Sauerstoffdeficit 44,6 mm abzuziehen, so dass in Arosa der Sauerstoffpartiardruck in der Alveolenluft 71,7 mm beträgt. Also ist in Arosa der O-Partiardruck der Alveolenluft um 27,66 Proc. geringer als in Basel.

Diese Zahlen sind allerdings Minimalwerthe, weil die Alveolenluft am Schluss einer Exspiration gesammelt wurde; die nachfolgende Inspiration vermindert das Sauerstoffdeficit wieder um ca. $^1/_8$—$^1/_9$ = etwa 5 mm, es besteht also eine Schwankung zwischen 71,7 und 76,7 mm Hg. Für eine Sauerstoffspannung von 71,7 beträgt nach der Hüfner'schen Tabelle IX und X[1]) (für 14 Proc. Hämoglobin) der Sättigungsgrad 96,74; für 99,1 mm Hg in Basel ergiebt sich 97,61, was eine Differenz von 0,87 Proc. zwischen Basel und Arosa ausmacht. Soll man nun annehmen, dass das Ungesättigtbleiben von 0,87 Proc. der ganzen Hämoglobinmenge solche Veränderungen, wie die von uns beobachteten, im Organismus hervorrufen, während die absoluten Hämoglobinprocente im Blute verschiedener Individuen mit ganz normaler Blutkörperchenzahl viel grössere Abweichungen zeigen können. Und wenn dies für Arosa gerade noch zutreffen würde, wie sollen wir aber die von uns bei 800 Metern und sogar noch weniger Höhendifferenz festgestellte Reaction, wo die Sättigungsgrade sich beinahe decken, erklären?

Wir werden somit direct vor die Frage gestellt: Hat denn überhaupt die Sauerstoffspannung mit der von uns beobachteten Erscheinung gar nichts zu thun, und tragen allein mehr oder weniger definirbare hygienische Factoren, wie Trockenheit, Temperatur, Bewegung und Staubfreiheit der Luft, Insolation, physische und psychische Erholung u. s. w., die Schuld daran, oder kommt noch ein bisher von uns unberücksichtigt gebliebener Factor in Betracht? Die Beobachtungen von Egger an Menschen, sowie die Thierversuche von Egger, Suter, Karcher haben aber zur Genüge gezeigt, wie constant und rasch Menschen und Kaninchen mit und ohne Aenderung von Nahrung und Lebensweise, Feriengäste und Arbeiter mit strengem Beruf auf das Höhenklima reagiren, so dass wir uns nicht entschliessen können, in diesen Factoren die Hauptursache dieser wunderbaren Reaction des Organismus zu erblicken. An eine Eintrocknung des Blutes ist ebenfalls nicht zu denken, nachdem die

1) l. c. S. 13.

Bestimmungen von Egger uns gezeigt haben, dass die Fixa des Blutserums in Basel und Arosa in fast genau gleichem Verhältnisse zum Wasser vorhanden sind. Auf der anderen Seite hat P. Regnard mit seinem obenerwähnten Versuche die maassgebende Bedeutung der Sauerstoffspannung unzweideutig dargethan. Handelt es sich also doch um eine Wirkung der verminderten Sauerstoffspannung, so bleibt unserer Meinung nach nichts Anderes übrig, als den Angriffspunkt für die Wirkung des Höhenklimas in einem Factor zu suchen, welcher zwar in der pathologischen Literatur oft genannt, aber auf thatsächlicher experimenteller Grundlage erst von Zuntz und Geppert[1]) in ihrer bekannten Abhandlung: „Ueber die Regulation der Athmung", deutlicher dargelegt wurde. Dieser Factor ist der ungleiche Ventilationsgrad in den verschiedenen Theilen der Lunge.

Bekanntlich wird schon seit längerer Zeit die Prädisposition der Lungenspitze für chronische Katarrhe und Infiltrationen mit Vorliebe auf den wegen Unnachgiebigkeit der obersten Rippen relativ geringeren Luftwechsel der obersten Lungenpartien zurückgeführt, durch welchen dann auch ungünstigere Circulationsbedingungen geschaffen werden sollen. Weniger allgemein nachdrücklich pflegt dieses Moment hervorgehoben zu werden für die Erklärung der sog. Hypostasen, für deren Entstehen von den meisten Autoren, neben der durch geschwächten Blutkreislauf geschaffenen Prädisposition, ganz vorzugsweise die Schwere des in den abhängigen Theilen sich anhäufenden Blutes als der maassgebende Factor betrachtet wird, obschon man sich hätte sagen können, dass diejenigen Stellen des Thorax, auf welchen der Kranke mit seiner Körperlast aufliegt, nicht nur bezüglich der Schwere des Blutes, sondern auch für die Ausdehnung der betreffenden Lungenpartien, sich unter ungünstigeren Bedingungen befinden, als der übrige Brustkorb. Sogar für die hypostatischen Transsudationen könnte man den infolge des fehlenden Luftwechsels asphyktischen Zustand der Lungengefässe und Alveolarepithelien verantwortlich machen. Bei kräftigem Blutkreislauf und daher normaler Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des Arterien- und Venenblutes wird das die schlecht ventilirten Lungenpartien reichlich durchströmende Blut noch genügend sauerstoffreich sein, um dem Lungengewebe seine normalen Lebenseigenschaften zu bewahren. Bei geschwächtem Kreislauf dagegen steigt die obige Sauerstoffdifferenz, das Venenblut strömt nicht nur langsamer, son-

1) Pflüger's Archiv. 1888. Bd. XLII. S. 231.



dern auch viel sauerstoffärmer als normal in die Lunge ein, deren Gewebe und Gefässwände da, wo nicht gelüftet wird, in den asphyktisch welken Zustand verfallen, wo die Oedeme sich ganz von selbst einstellen.

Wir begnügen uns mit diesen Andeutungen, welche uns zeigen sollten, wie weit man blos auf Grund der verminderten Ventilation der betreffenden Lungenpartien in der Erklärung der hypostatischen Erscheinungen gelangen kann. Daneben soll natürlich die Mitbetheiligung der Schwere bei der hypostatischen Vertheilung des Blutes in den Lungen, namentlich für den Befund am Sectionstisch, nicht geleugnet werden.

Während so die klinische Medicin in der Verwerthung des ungleichen Ventilationsgrades als pathogenetisches Moment bei Lungenerkrankungen ziemlich zurückhaltend ist, haben Zuntz und Geppert das grosse Verdienst, mit aller Bestimmtheit auf die Bedeutung dieses ungleichen Ventilationsgrades für die Erklärung mehrerer Erscheinungen hingewiesen zu haben. So entfaltet z. B. unter Knisterrasseln ein tiefer Athemzug plötzlich Lungenpartien, die beim flachen Athmen luftleer geblieben, und verbessert auch in manchen anderen Alveolen den vorher geringfügigen Luftwechsel, so dass ganz plötzlich auf diese Weise das Arterienblut eines Hundes auffällig heller roth werden kann. Umgekehrt ist nach Zuntz und Geppert die bedeutende Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes im Arterienblute bei tiefer Chloral- und Morphiumnarkose nicht auf eine allgemein zu niedrige Sauerstofftension in den Lungenalveolen, sondern auf das bei solcher Narkose sehr flache Athmen und den local gestörten Luftwechsel in gewissen, ohnehin schlecht ventilirten Theilen der Lunge zurückzuführen.

Obschon uns leider zur Zeit noch jeder nähere Einblick fehlt in die Art und Weise, wie die Ventilationsgrade der einzelnen Bezirke der Lungen sich quantitativ zu einander verhalten, so sind wir auf Grund des Gesagten doch zu der Behauptung berechtigt, dass die wahrscheinlichen Sauerstoffspannungen der Lungenalveolen, wie wir sie für Basel und Arosa zu berechnen versucht haben, auch nicht einmal approximativ für eine gegebene Lunge allgemein gültig, sondern eher Maximalwerthe sind, und dass die Minima an gewissen Stellen der Lunge, auch wenn sie nirgends auf Null sinken, doch bei ruhigem Athmen oft bedeutend nach unten abweichen werden. Nehmen wir z. B. an, es gebe irgendwo in den Lungen Bezirke von erheblichem Umfange, wo infolge geringerer respiratorischer Expansionen die Sauerstoffspannung um 40 mm Hg geringer sei, als die

von uns berechneten Werthe, so wird dies für Basel 99,1—40 = 59,1 mm übrig lassen, was nach den mehrfach angeführten Hüfnerschen Sättigungstabellen bei völliger Diffusionsausgleichung den Sättigungsgrad erst um 1,7 Proc. einer vollen Sättigung vermindern würde. Für Arosa dagegen ergeben 71,7—40 einen Rest von 31,7 mm, und wir kommen in Werthe von Sauerstoffspannungen hinein, wo denn doch die Sättigung schon sehr merklich abnimmt, namentlich wenn wir auch nur wenige Millimeter Ueberdruck als Triebkraft für die Diffusion während der kurzen Durchströmungszeit verlangen. Wir werden also ein kleines, aber doch bereits merkliches Sauerstoffdeficit im arteriellen Blute erhalten.

Wenn in den bekannten Versuchen von Fränkel und Geppert[1]) dieselbe Luftverdünnung den Sauerstoffgehalt des Arterienblutes das eine Mal um 24 Proc., ein anderes Mal gar nicht oder in einer anderen Reihe, bei noch geringerem Druck, um 57, resp. 16 Proc. herabsetzt, so sind das Unregelmässigkeiten, welche sicherlich nicht von individuell verschiedener Beschaffenheit des Blutes, sondern einfach daher rühren, dass die in jeder Lunge vorhandenen schlechter ventilirten Partien um so mehr Einfluss auf das Blut ausüben, je geringer die äussere Sauerstoffspannung ist, und je flacher momentan geathmet wird.

Als hochinteressant von wissenschaftlichem wie praktischem Standpunkt aus muss man nun aber die Art und Weise bezeichnen, wie der menschliche und thierische Organismus gegen das obengenannte geringe Sauerstoffdeficit reagirt. Nicht das Athemcentrum, welches man sonst für alle Fälle gestörten Gasaustausches für das empfindlichste Reagens hielt, wird in erster Linie Sitz verstärkter Erregungen, sondern der hämopoiëtische Apparat ist es, welcher bei den geringsten Aenderungen der Sauerstofftension in seiner Thätigkeit beeinflusst wird.

In der physiologischen Erklärung der beobachteten Erscheinungen weiter vorzudringen, wäre ein gewagtes Unternehmen. Wir befinden uns hier auf dem Gebiete der Gewebeathmung und deren Beziehungen zur Beschaffenheit des Blutes. Unsere Vorstellungen über diese Vorgänge sind noch sehr roh und schematisch, und die technischen Methoden zur Erforschung derselben bedürfen noch sehr einer Vervollkommnung. Wenn wir aber die neuere histologische Literatur über Blutbildung durchgehen, so sind in derselben doch einige Angaben enthalten, welche für eine erfolgreiche Forschung

1) l. c. S. 47.



in dieser Richtung bestimmte Aussichten eröffnen. In seiner Abhandlung über „Knochenmark und Blutbildung" hebt Rindfleisch[1]) hervor, wie die zuführenden Arterienzweige ausserordentlich fein sind im Gegensatz zu den venösen Bahnen, welche den Hauptthteil der Blutcanalisation des Knochenmarkes darstellen. Während nun die Arterien eine überaus zarte Membran besitzen, welche sich nur bis in die Anfänge des Capillarsystems fortsetzt, besitzen die Venen des rothen Knochenmarkes, sowie der grösste Theil der Capillarbahnen desselben gar keine eigene Wandung. Die Oberfläche der sehr weiten venösen Capillaren erscheint bei starker Vergrösserung nicht glatt, sondern durch runde oder rundliche Zellen, welche gegen das Gefässlumen vortreten, wie gepflastert. Aus diesen Wandzellen der venösen Capillaren lässt nun Rindfleisch diejenigen der rothen Blutkörperchen entstehen.

Eine ähnliche Beobachtung hat Denys[2]) am Knochenmarke der Vögel gemacht. Die weiten venösen Capillaren betrachtet er ebenfalls als die Ursprungsstätte der rothen Blutkörperchen. An der Wand derselben sieht man einen mehrschichtigen Belag von Zellen, aus welchen zweifellos die rothen Blutkörperchen entstehen, denn die nach dem Lumen hin gelegenen Zellen beginnen hämoglobinhaltig zu werden und gehen in rothe Blutkörperchen über, welche sich ablösen und weggeschwemmt werden. Die Bedingungen, unter welchen die rothen Blutkörperchen entstehen, sind für die Versorgung der Parenchymzellen mit Sauerstoff nichts weniger als günstig. Die sehr beschränkte Blutzufuhr einerseits und die sehr weiten Capillaren andererseits bedingen im rothen Knochenmarke eine hochgradige Verlangsamung des Kreislaufes mit entsprechender Herabsetzung der Sauerstoffspannung. Von besonderem Interesse ist ferner noch die Beobachtung von Denys, infolge welcher nach mehrfachen Blutverlusten diese blutbildenden Stellen des rothen Knochenmarkes in einem Zustande erhöhter Thätigkeit sich befinden. Nach alledem scheint ein gewisser Grad von Sauerstoffmangel die Blutbildung anzuregen. Dieses Beispiel von regem Zellenleben bei mehr oder weniger hochgradigem Sauerstoffmangel ist auch nicht vereinzelt. Abgesehen von den zahlreichen Beispielen anaërobischen Lebens bei zahlreichen Bacterien und Hefezellen, sieht man am reifenden Lachshoden Zustände von hochgradiger Anämie, wo der Hoden kreideweiss aussieht, während welcher die regsten Zelltheilungsvorgänge vor sich gehen. Wenn auch diese Beobachtungen nicht ohne Weiteres

1) Archiv f. mikroskop. Anatomie. XIII. S. 1. 1880.

2) La cellule. IV. Louvain 1888.

zur Erklärung der Wirkung des Höhenklimas auf den hämopoiëtischen Apparat herangezogen werden können, so geben sie uns doch die Richtung, nach welcher in Zukunft mit einigen Aussichten auf Erfolg zu forschen sein wird.

Wirkung des Höhenklimas auf Herz und Kreislauf.

Ausser der Reaction der blutbildenden Organe macht sich der Einfluss grosser Höhen noch auf die verschiedensten physiologischen Functionen bemerkbar. Im Vordergrund der Erscheinungen, welche beim Aufenthalt im Hochgebirge zu Tage treten, sind die Störungen des Kreislaufes und der Herzaction zu stellen. Selbstverständlich sehen wir hier von den Angaben von Bergbesteigern über Herzklopfen und excessive Pulsfrequenz ab, wobei neben der verminderten Sauerstoffspannung der Luft auch Ermüdung des Herzens durch die vielleicht ungewohnte Anstrengung mitwirken konnte. Doch berichtet z. B. Mrs. Hervey[1]) von „railroad pace" ihres Herzens, wenn sie am Ufer des Sees Chôômorêêree bei 14 800′ (ca. 4800 m, Montblanc-Höhe) bivouakirend, sich auf ihrem Nachtlager nur im Geringsten bewegte. Ebenso erzählt J. Wood[2]), wie er Morgens früh nach einer auf dem Hochplateau des Pamir (ca. 5000 m) zugebrachten Nacht seinen und seiner Begleiter Puls auffallend frequent fand (110—124), dabei aber nicht die geringsten Beschwerden verspürte. Nach Wood bilden diese Veränderungen der Pulsfrequenz eine Art „baromètre vivant", der es erlaubt, annähernd die Höhe, auf welcher man sich befindet, zu schätzen.

An der vielfach berichteten Depression, Herzklopfen und Dyspnoe der Besucher sehr grosser Höhen ist gewiss in manchen Fällen die ungenügende Entleerung des schwach und frequent pulsirenden Herzens mitbetheiligt; denn es fehlt nicht an Zeugnissen, dass die krankhaften Erscheinungen bis zur Unregelmässigkeit der Herzschläge und zur cyanotischen Verfärbung des Gesichtes gesteigert werden können.[3]) Bei letztgenannter Erscheinung dürfte allerdings die strenge Kälte gelegentlich mitwirken; aus den Berichten ist überdies nicht immer deutlich erkennbar, ob man es mit Cyanose zu thun hat oder mit der activen Hyperämie (Reizung der gefässerweiternden Nerven), von welcher weiter unten die Rede sein wird.

Wenden wir uns zu den Erfahrungen in weit geringeren Höhen, wie unsere Bündner Hochthäler sie bieten, so müssen wir leider ge-

1) P. Bert, l. c. p. 159 u. ff.
2) P. Bert, l. c. p. 154.
3) P. Bert, l. c. S. 109 u. 158.

stehen, dass wir in der uns zugänglichen Literatur über das Oberengadin und Davos nur spärliche Angaben gefunden haben, welche wir ohne Weiteres für unsere Frage verwerthen können.

J. M. Ludwig[1]) findet bei längerem Aufenthalt in Pontresina (1828 m) an sich selbst (Morgens im Bett) eine durchschnittliche Pulsfrequenz von 69 Pulsationen pro Minute gegenüber 71 als Durchschnitt, unter denselben Umständen gezählt, in Chur, Zürich und Basel. Veraguth[2]) beobachtete ebenfalls seine Pulsfrequenz während einer längeren Versuchsperiode zunächst in Zürich, dann in St. Moritz und wiederum in Zürich. Die Beobachtungen wurden zweimal täglich im Bette in ruhiger Rückenlage Morgens früh beim Erwachen und Abends 1/2 Stunde nach dem Zubettegehen gemacht. In Zürich betrug die Pulsfrequenz Morgens durchschnittlich 60 und Abends 73 Pulsationen in der Minute. In den ersten 14 Tagen des Aufenthaltes in St. Moritz betrug die durchschnittliche Pulsfrequenz Morgens 63 und Abends 81. Jedoch sank dieselbe nach einiger Zeit, so dass die Mittelwerthe nur noch 61 und 69 erreichten. In der ersten Woche nach der Rückkehr nach Zürich betrug die Pulsfrequenz 59 und 65,5.

Ausser an sich selbst stellte Veraguth noch an 10 anderen Personen Beobachtungen an. In zwei Fällen allein konnte in St. Moritz eine geringe Pulsverlangsamung beobachtet werden; in den übrigen Fällen trat stets eine wenn auch unbedeutende Beschleunigung ein. Nach einem Aufenthalte von einigen Wochen nahm die Frequenz wieder ab. Viel bedeutender ist aber nach Veraguth die Zunahme der Pulsfrequenz im Hochgebirge unter dem Einfluss selbst geringer Muskelbewegungen. So verursachte in Zürich das Besteigen einer Treppe von 50 Stufen eine Zunahme der Pulsfrequenz um 32 Pulsationen. Dieselbe Arbeit in derselben Zeit geleistet sofort nach der Ankunft in St. Moritz hatte eine Pulsbeschleunigung von 47 Pulsationen zur Folge. Nach einigen Wochen verlor sich jedoch diese Erregbarkeit des Herzens, so dass die Zunahme der Pulsfrequenz bei stets gleichbleibender Arbeitsleistung nur noch 33,7 betrug.

Mit grosser Sorgfalt und bei möglichster Vermeidung der Versuchsfehler sind die von Mermod[3]) an sich selbst gemachten Beobachtungen über den Einfluss der Meereshöhe auf die Pulsfrequenz.

1) Das Oberengadin. S. 108. Stuttgart 1877.

2) Le climat de la haute Engadine. S. 78. Paris 1887.

3) Influence de la dépression atmosphérique sur l'habiliant des montagnes. Inaug.-Diss. Strassburg 1877. S. 11 u. ff.



Seine aus einer grossen Zahl von Beobachtungen berechneten Mittelwerthe geben für Erlangen, 323 m (900 Beobachtungen), 62,8, für Lausanne, 614 m (518 Beobachtungen), 66,5 und für St. Croix, 1100 m (919 Beobachtungen), 67,5 Pulsationen in der Minute. Aus diesen Zahlen zieht Mermod den Schluss, dass der Aufenthalt in einem höher gelegenen Orte von einer regelmässigen, wenn auch schwachen Zunahme der Pulsfrequenz begleitet ist.

Neben den Veränderungen der Blutbeschaffenheit haben auch in einigen Fällen die Herren Dr. Egger, Suter und Karcher den Einfluss des Aufenthaltes im Hochgebirge auf die Pulsfrequenz beobachtet. In einer Reihe sorgfältiger Beobachtungen fand Dr. Egger an sich selbst sozusagen keine Differenz in der Zahl seiner Herzschläge zwischen Basel und Arosa. Die Durchschnittsfrequenz des Pulses, Morgens nach dem Erwachen im Bette gezählt, betrug in Basel 55,2 und in Arosa in den ersten 11 Tagen nach der Ankunft 55,7 in der Minute. Bei anderen Personen dagegen brachte der Ortswechsel eine deutliche Vermehrung der Pulsfrequenz mit sich. So betrug in einem Falle die durchschnittliche Pulsfrequenz in Basel 56 (Beobachtung 8 Tage), in Arosa 68 (Beobachtung 17 Tage) und wiederum in Basel nach der Rückkehr 57 (Beobachtung 13 Tage) in der Minute. Eine zweite Beobachtung an derselben Person, bei welcher nur der Einfluss des Ortswechsels von Arosa nach Basel beobachtet wurde, ergab für Arosa (Beobachtung 26 Tage) 67 und für Basel (Beobachtung 28 Tage) 57 Pulse in der Minute. In einem zweiten Falle stieg die Pulsfrequenz, welche in Basel durchschnittlich 64,8 (Beobachtung 10 Tage) betragen hatte, in Arosa auf 72,6 (Beobachtung 37 Tage). Dasselbe Resultat ergab ein dritter Fall, in welchem die Pulsfrequenz von 75 in Basel (Beobachtung 12 Tage) auf 81 in Arosa (Beobachtung 15 Tage) stieg. In diesem Falle aber trat nach der Rückkehr nach Basel keine Abnahme der Pulsfrequenz ein, sondern sie blieb in den ersten 8 Tagen des Aufenthaltes in Basel auf durchschnittlich 81 pro Minute stehen. Sämmtliche Beobachtungen wurden in gleicher Weise, und zwar im Bette nach dem Erwachen angestellt.

Herr Suter machte an sich selbst eine Reihe von Beobachtungen in Tübingen, Basel und Serneus, wobei der Puls wiederum Morgens im Bett in Rückenlage, und zwar dreimal je eine Minute gezählt wurde. Daneben beobachtete noch Herr Suter den Einfluss des Aufstehens auf die Pulsfrequenz, indem dieselbe gleich nach Verlassen des Bettes stehend bestimmt wurde. Seine Resultate sind in folgender Tabelle enthalten:

	Höhe	Zahl der Beobachtungen	Durchschnittl. Pulsfrequenz liegend	Sofort nach Aufstehen	Temp.
Tübingen	320 m	16 Tage	58,7	72,9	14,0° R.
Basel	266 =	16 =	59,5	74,0	15,3 =
Serneus	985 =	19 =	59,9	73,3	11,6 =
Basel	266 =	8 =	62,4	76,0	12,5 =

Den von Veraguth betonten Einfluss der Muskelarbeit auf die Pulsfrequenz widmete ebenfalls Herr Suter seine Aufmerksamkeit, indem er in Tübingen, Basel und Serneus, unter möglichst vergleichbaren Bedingungen, stets eine bestimmte Arbeit leistete und den Puls vor und nach der Arbeit zählte. Die Versuchsanordnung war folgende: Nach $^1/_2$stündigem, ruhigem Sitzen wurde der Puls gezählt, darauf in einer Minute 10 tiefe Kniebeugen ausgeführt und der Puls eine Minute sitzend gezählt, wiederum 10 tiefe Kniebeugen in einer Minute mit nachfolgender Pulszählung während einer Minute, worauf zum dritten Male 10 Kniebeugen und Pulszählung folgten. Die mitgetheilten Zahlen sind die Durchschnittswerthe aus einer gleichmässigen Reihe von Beobachtungen.

	Zahl der Beobachtungen	Puls sitzend	Nach 10 Kniebeugen	Nach 2×10 Kniebeugen	Nach 3×10 Kniebeugen
Tübingen	18	62,4	69,5	69,4	69,8
Basel	16	65,5	72,7	73,1	73,7
Serneus	20	65,9	74,4	74,5	75,0
Basel	5	71,4	78,2	79,0	80,0

Beim Besteigen einer Treppe von 14 Stufen — 2,58 m in 15 Secunden trat in Serneus eine Pulsbeschleunigung von 7,3 in der Minute ein (Mittel aus 20 Beobachtungen); der Puls, der unten an der Treppe 72,6 Schläge in der Minute zeigte, stieg nach geleisteter Arbeit auf durchschnittlich 79,9. Dieselbe Arbeit in Basel geleistet, Treppe von 2,58 m, 13 Stufen in 15 Secunden erstiegen, verursachte eine Pulsbeschleunigung von 7,5 in der Minute (Mittel aus 8 Beobachtungen). Unten an der Treppe betrug der Puls 74,5, oben an der Treppe 82,0.

Herr Karcher, der an sich selbst und an zwei anderen Personen den Einfluss des Aufenthaltes in Champéry auf die Pulsfrequenz bestimmte, fand in allen drei Fällen eine höhere Durchschnittsfrequenz des Pulses in Champéry. Die Differenzen sind aber äusserst gering; in zwei Fällen betrugen sie 1, in einem 2,5 Pulsationen in der Minute. In zwei Fällen bestimmte ferner Herr Karcher den Einfluss der Muskelarbeit auf die Pulsfrequenz in Basel und Cham-

péry. Als Arbeit wurde eine Treppe von 9 Stufen gestiegen, im Tempo von einer Stufe pro Secunde. Die Beobachtungszeit betrug für Basel 15, resp. 21 Tage, für Champéry 10, resp. 15 Tage. Im ersten Fall verursachte die gleiche Muskelarbeit in Champéry eine Vermehrung der Pulsfrequenz, welche um 0,6 Pulsation grösser war als die in Basel beobachtete, im zweiten Fall war die Pulsbeschleunigung in Champéry um durchschnittlich 3,3 Pulse grösser als in Basel.

Unter den angeführten Beobachtungen befinden sich solche, bei welchen der Aufenthalt im Gebirge eine deutliche Zunahme der Pulsfrequenz zur Folge hatte, während in anderen Fällen der Höhenwechsel gänzlich ohne Einfluss auf den Pulsrhythmus blieb. Bei der Geringfügigkeit der gefundenen Differenzen ist aber, so lange nicht noch weit mehr Material vorliegt, kein Urtheil möglich, ob die in gewissen Fällen beobachtete Zunahme der Pulsfrequenz wirklich von Luftdruck oder von sonstigen individuellen, diätetischen oder klimatischen Verhältnissen bedingt ist. Auf jeden Fall können wir aber jetzt schon sagen, dass, wenn spätere Untersuchungen eine Reaction des Höhenklimas auf den Puls mit Bestimmtheit erweisen sollten, dieselbe nur eine geringfügige, ja sogar unsichere ist.

Das Gefässnervensystem.

Wenn man bei einem durch Curare bewegungslos gemachten Hunde oder Kaninchen, dessen Arteria carotis mit einem Manometer verbunden ist und die Vagusnerven durchschnitten sind, die künstliche Athmung unterbricht, so erfolgt sehr bald eine bedeutende Steigerung des arteriellen Blutdruckes, welche unter diesen Umständen nur aus einem Gefässkrampf abgeleitet werden kann. Prüft man den Zustand der einzelnen Gefässbezirke des grossen Kreislaufes, so findet man blos die Eingeweidegefässe auffallend verengt, den Darm, die Milz blass und blutleer, während die Gefässe der Haut und der oberflächlich gelegenen Muskeln, wie namentlich aus der erhöhten Temperatur, resp. Wärmezufuhr hervorgeht, sich merklich erweitern und auch das Volumen des Gehirnes und die Füllung seiner oberflächlichen Arterien zunimmt. Die Verengerung der äusserst contractilen Eingeweidegefässe hat also trotz der entgegengesetzten Vorgänge in Haut, Muskeln und centralem Nervensystem genügt, um den Blutdruck in die Höhe zu treiben.

Alle diese Thatsachen sind jedoch zunächst mit einfachen Erstickungsversuchen gewonnen worden, bei denen das Blut Gelegenheit hatte, sowohl an Sauerstoff zu verarmen als mit CO_2 sich zu

beladen. Eine Steigerung des Blutdruckes durch Sauerstoffmangel allein beobachteten Friedländer und Herter[1]) an Kaninchen, welche durch eine Luftröhrencanüle sauerstoffarme Luft einathmeten, und zwar traten die ersten Spuren von Blutdrucksteigerung (um 10 mm Hg) schon bei 12,7 Proc. = ca. 94 mm Hg O.-Partiardruck auf, was einem Barometerstande von 45 cm ungefähr der Höhe der Jungfrau (4200 m) entsprechen würde; bei noch geringerem Sauerstoffgehalt der Athemluft wurden Drucksteigerungen von 34—70 mm Höhe erhalten. Fränkel und Geppert[2]), mit einer anderen Versuchstechnik, erhielten in drei von vier Versuchen merkliche Anfänge von Drucksteigerung ungefähr bei denselben Sauerstoffdrucken wie Friedländer und Herter. Ein Hund gab überhaupt keine deutliche Druckzunahme; bedeutende Drucksteigerung, bis zu 50—55 mm, wurde nur einmal, und zwar bei lebensgefährlicher Luftverdünnung erhalten. Andererseits erhielten Dastre und Morat[3]) in sehr auffälliger Weise die oben erwähnte Erweiterung der Hautgefässe an den Ohren von Kaninchen, welche unter der Glocke einer Luftpumpe verweilten, und zwar ziemlich plötzlich, so bald die Luft auf 41 bis 40 cm verdünnt war.

Durchmustern wir wiederum die reichhaltigen, bei P. Bert zusammengestellten Berichte über analoge Wirkung der Luft in grossen Höhen, so finden wir in der That zahlreiche Angaben, welche auf gelegentliche Erregung der gefässerweiternden Nerven der Haut hindeuten.[4]) Röthung der Conjunctiva, der Gesichtshaut, Neigung zu Nasenbluten; die subjectiven Symptome, welche häufig als „halbfieberhafter Zustand“ bezeichnet werden mögen, neben dem frequenten Puls, sich theilweise auf eine vasodilatatorisch erwärmte Haut zurückführen lassen. Doch werden diese Angaben noch zu sichten sein; auch die mächtige Insolation kann Erytheme erzeugen, und die Trockenheit der Luft kann die Haut und Lippen rissig machen und dadurch entzündliche Reizung bedingen. Nach Veraguth[5]) beobachtet man neben der durch die directe Sonneneinwirkung bedingten Hyperämie einen an den von den Kleidern bedeckten Stellen vermehrten Turgor der Haut. Andererseits kann die Kälte dieser hohen Regionen der Gefässerweiterung entgegenwirken. Sehr auf-

---

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1879. Bd. III. S. 44.

2) l. c. S. 69.

3) Arch. de physiologie. Ser. 3. T. III. 1884. p. 1.

4) l. c. p. 45 (Meyen), p. 60 u. 61 (Pissis), p. 98 (Clark), p. 121 (Lortet), p. 142 (Moorcroft) u. A.

5) l. c. p. 68.

fallend und constant scheinen übrigens diese Wirkungen auf die Vasodilatation der Haut nicht zu sein. Um so häufiger, ja in der Mehrzahl der Fälle, treten Kopfschmerzen in den Vordergrund, welche wir vielleicht auf active Hyperämie des Gehirnes oder der Gehirnhäute im Sinne der entsprechenden physiologischen Versuche beziehen dürfen.

Ueber den menschlichen Blutdruck auf grossen Höhen ist bis dato nichts Zuverlässiges bekannt. Die bei P. Bert[1]) mitgetheilte ziemlich stark dicrote Radialpulscurve von den Grands Mulets (3000 m) deutet eher auf Nachlassen der Gefässspannung hin, könnte aber auch ebensogut der Ausdruck localer Gefässerschlaffung als verminderten Blutdruckes sein.

Nach dieser Uebersicht über das thatsächliche Material an vasomotorischen Wirkungen niederer Sauerstoffspannungen können wir nun an die Frage herantreten, wie sich in dieser Hinsicht die Sauerstoffspannung von Arosa verhalten wird, namentlich im Beginn des Aufenthaltes vor erreichter Acclimatisation. Wenn es wahr ist, dass verminderte Blutzufuhr zum Gehirn ein wesentliches Attribut des natürlichen Schlafes ist, sollte am Ende die von J. M. Ludwig[2]) und C. Veraguth[3]) geschilderte Schlaflosigkeit nichts Anderes sein, als ein gelinder Grad derselben dyspnoischen Hirnhyperämie (Knoll), deren höhere Grade den Himalaya- und Cordillierenreisenden so heftige Kopfschmerzen verursachten? Würde es z. B. auf irgend eine Weise gelingen, nachzuweisen, dass durch eine schwache Irritation der Vasodilatatoren, die Haut im Engadin oder in Arosa etwas mehr Blutzufuhr erhält als im Tiefland — die Röthung braucht noch gar nicht sehr auffallend zu sein —, so würde sich etwa wie bei mässiger Alkoholwirkung bei gleichem subjectiven Wärmegefühl ein ceteris paribus grösserer Wärmeverlust ergeben, woraus alsdann nach den Gesetzen der Wärmeregulation der vermehrte Stoffwechsel und Appetit sich ungezwungen erklären liesse.

Hier liegt für künftige Forschungen noch ein weites, aber schwieriges Feld vor. Für die Erkennung etwaiger Aenderungen des arteriellen Blutdruckes könnte vielleicht die Pulsverspätung gute Dienste leisten. Für den Nachweis von Aenderungen in dem Tonus der Hautgefässe könnten thermoelektrische oder bolometrische Studien zum Ziele führen. Sorgtältige ophthalmoskopische Studien würden vielleicht Resultate ergeben, aus denen ein Rückschluss auf den Zustand der Hirngefässe möglich wäre.

---

1) l. c. p. 121. 2) l. c. S. 107. 3) l. c. p. 69.



Die Athembewegungen.

In den von P. Bert zusammengestellten Berichten über die Folgen des Aufenthaltes in grossen Höhen fehlt es nicht an Angaben über beengte Respiration, Gefühl von Dyspnoe und Asthma (oppression de la poitrine) und auch deutlich frequentere oder tiefere Athemzüge [1]), insbesondere bei der geringsten Muskelanstrengung. Besonders deutlich sind über diesen Punkt die Angaben von Guilbert aus La Paz, doch giebt es Fälle, wie z. B. den Lieutenant Wood auf den Höhen des Pamir, wo, auch ohne Muskelanstrengung, Morgens nach dem Aufstehen auffallende Pulsbeschleunigung beobachtet und ausführlich besprochen wird [2]), während von erhöhter Athemfrequenz keine Rede ist. Auch die detaillirten, fast hypochondrischen Leidensgeschichten von Mrs. Hervey [3]) sprechen zwar von „difficulté de respirer, oppression", nächtlichen Orthopnöe; doch drängen sich offenbar Kopfschmerz, excessive Pulsbeschleunigung viel mehr in den Vordergrund.

So viel in allen diesen Berichten von Gefühl von Beklemmung u. s. w. gesprochen wird, so selten sind Angaben, welche unzweideutig auf wirklich erheblich beschleunigte und vertiefte Athemzüge bezogen werden können, so lange nicht die erhöhten Anforderungen selbst geringer Muskelarbeit dazu kommen. Demgegenüber ist die Pulsfrequenz auch bei Körperruhe Nachts im Bett erhöht (M. Wood). Ja, wenn man die bei P. Bert gesammelten Berichte durchliest, drängt sich öfters der Gedanke auf, das Gefühl von Beklemmung sei in manchen Fällen auch eine secundäre Folge der Herzschwäche und Herabsetzung des Kreislaufes als die directe Wirkung des sauerstoffärmeren Blutes auf das Athemcentrum.

Wenden wir uns von hier aus zu den mässigen Höhen der höchsten Alpencurorte, so stossen wir sowohl bei Ludwig als bei Veraguth auf die Acclimatisationsbeschwerden der im Engandin Neuangekommenen, welche namentlich bei der geringsten Muskelanstrengung an Athembeschwerden leiden: „die Patienten sind oft beim gewöhnlichen Spazierengehen genöthigt, still zu stehen und tief Athem zu holen." [4]) Noch spricht Veraguth [5]) von förmlichen nächtlichen Asthmaanfällen bei einzelnen Individuen. Auch hier scheint

---

1) P. Bert, l. c. p. 35 (Torrente), p. 62 (Pöppig), p. 46 (Meyen), p. 50 (Tschudi), p. 55 (Grandidier), p. 57 (Guilbert) u. A.

2) P. Bert, l. c. p. 155. 3) P. Bert, l. c. p. 158.

4) Ludwig, l. c. S. 107. 5) Veraguth, l. c. p. 70.

Pulsbeschleunigung und Herzklopfen im Zustand der Körperruhe häufig ohne Dyspnoe vorzukommen, nicht aber umgekehrt — doch erscheint es hier weniger leicht, die Erregung des Athemcentrums, wo sie vorkommt, auf Circulations- und Herzschwäche zurückzuführen. Nach Ludwig und Veraguth sollen alle diese Athembeschwerden nur Acclimatisationssymptome sein und nach einigen Tagen verschwinden.

Dr. Egger hat seinen Bruder in der Nacht nach Ankunft in Arosa (aus Basel) beobachtet und eine ganz geringe Verlangsamung der Athemzüge gegen Basel constatirt. Ebenso findet Ludwig zwischen Pontresina und Zürich und Mermod zwischen St. Croix und Strassburg keinen wahrnehmbaren Unterschied in der Frequenz der Athemzüge, während Veraguth bei seinen Selbstbeobachtungen in den ersten Wochen eine durchschnittliche Zunahme der Respirationsfrequenz um 3 Athemzüge constatirte, welche nach einigen Wochen wieder verschwand.

Was die Tiefe der einzelnen Athemzüge anbetrifft, so findet Veraguth in der ersten Woche nach der Ankunft in St. Moritz eine Zunahme des Athemvolums, dieselbe nimmt aber nach und nach wieder ab, und nach der ersten Woche des Aufenthaltes in St. Moritz wird das Athemvolum sogar etwas kleiner als in der Ebene; ein ähnliches Resultat ergaben die Beobachtungen von Mermod[1]) in St. Croix. Eine Wiederholung dieser Versuche an einer grösseren Zahl von Versuchsindividuen bei möglichster Vermeidung der Versuchsfehler wäre sehr wünschenswerth. Aus dem vorliegenden Material kann man aber schon mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass das Athemcentrum weniger leicht und später auf Verminderung des Sauerstoffpartiardruckes als das Herz reagirt.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die Versuche über die Einwirkung verminderten Sauerstoffpartiardruckes im Laboratorium, so finden wir, dass W. Müller[2]), als er Kaninchen aus einem Gasometer Luftgemische mit verschiedenem Sauerstoffgehalt athmen liess, bei 15 Proc. Sauerstoff ein allmählich etwas Tieferwerden der Athmung eintreten sah; bei 7,5 Proc. Sauerstoff wurde die Athmung sehr tief und dyspnoeisch. Diese Versuche, bei welchen Müller-sche Quecksilberventile zur Verwendung kamen, geben aber kein zuverlässiges Bild der Wirkung des herabgesetzten Sauerstoffpartiardruckes auf die Athmung, denn die hier mitspielenden mechanischen Athmungshindernisse haben dabei sicherlich einen schwer zu schätzen-

1) l. c. p. 19.
2) Sitzungsber. der Wiener Akademie. Math.-naturw. Kl. XXXIII. 1858.

den Einfluss ausgeübt. Mit einem Gemenge von 50 Proc. atmosphärischer Luft und 50 Proc. Stickstoff, also bei einem auf die Hälfte herabgesetzten Sauerstoffpartiardruck ist es Thiry[1]) gelungen, durch künstliche Respiration bei eröffnetem Thorax noch Apnoe zu erzeugen. Erst bei einem Sauerstoffgehalt von 7 Proc. trat deutliche dispnoeische Verstärkung der Athmung ein. Dohmen[2]) fand die ersten Spuren von Wirkung auf die Athembewegungen bei einer Mischung von 3/4 Vol. atmosphärischer Luft und 1 Vol. Stickstoffgas. Die Zahl der Athemzüge sank von 111 auf 104 in zwei Minuten; da aber die Athemgrösse von 890 auf 1050 ccm stieg, so muss das Sinken der Athemzahl durch Vertiefung der einzelnen Inspirationen mehr als compensirt worden sein. Mit einer auf die Hälfte mit Stickstoffgas verdünnten atmosphärischen Luft beobachtete Dohmen neben einer bedeutenden Zunahme des Athemvolums auch eine leichte Zunahme der Athemfrequenz.

Bei einem Sauerstoffpartiardruck von 12,7 Proc. beobachteten Friedländer und Herter[3]) an Kaninchen, die aus einem Gasometer mit Darmventilen athmeten, eine deutliche Verstärkung der Athmung. Leider fehlen bei diesen Autoren Controlversuche über den mechanischen Factor. Von einem Controlgasometer mit gewöhnlicher Luft ist nirgends die Rede. Ein Glockenversuch ergab bei 7,5 Proc. O starke Dyspnoe (S. 26). Die Versuche von P. Bert über den Einfluss der Luftverdünnung auf die Athmung weisen unter sich erhebliche individuelle Unterschiede auf und lassen keine Grenze der Wirkung erkennen.

Die Arbeit von Fränkel und Geppert enthält über die Grenze der Verdünnung, bei welcher sie an ihren Hunden die Athembewegungen verstärkt fanden, nur spärliche Angaben.[4]) Im Versuch V werden bei 46 cm „normal langsame, aber nicht sehr tiefe Respirationen“ notirt, im Allgemeinen werden allerlei Verschiedenheiten und Unregelmässigkeiten in den Athembewegungen der Versuchsthiere schon vor eingetretener Luftverdünnung vermerkt.

Viel bessere Aufschlüsse über das Verhalten der Lungenventilation, als die blosse Zählung und Schätzung, gewähren uns die vollständigen und sorgfältigen Blutgasanalysen, welche Fränkel und Geppert unter steter Vergleichung mit den Blutgasen bei gewöhnlichem Luftdruck, über das Arterienblut bei verschiedenen Ver-

1) Recueil des travaux de la soc. médic. allemande de Paris. 1864. p. 59.
2) Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Bonn. 1865. S. 113.
3) Zeitschrift f. physiol. Chemie. III. 1879. S. 44.
4) l. c. S. 40.

dünnungsgraden geben. Bekanntlich ist der CO_2-Gehalt des Arterienblutes in hohem Grade abhängig von der Güte der Lungenventilation. Schon die Tracheotomie drückt den CO_2-Gehalt des Blutes sehr merklich herab (Pflüger, P. Bert), indem sie die Athemwiderstände vermindert, so dass die Inspirationsmuskeln mit derselben Anstrengung mehr leisten als sonst, und noch mehr ist dies der Fall bei künstlichen, Apnoe erzeugenden Einblasungen.

Allerdings kann, auch ohne verstärkte Athmung, der CO_2-Gehalt des Blutes abnehmen, wenn es bei lange dauernden Versuchen, bei sehr niedriger Sauerstoffspannung, bei einem fast asphyktischen Zustand, zur Alkalescenzverminderung im Blute kommt. Gerade die Ergebnisse der drei Versuche mit den niedersten Sauerstofftensionen legen diesen Gedanken nahe:

Nr.	Druck der Athemluft	CO_2-Gehalt des Arterienblutes in Volumprocenten	
		bei normalem Druck	bei verdünnter Luft
18	25,3 seit 21 Minuten	31,7	12,8
19	25,7 „ 20 „	28,3	8,6
20	19,8 „ 22 „ unter 25 ccm	39,8	14,8

Es ist zu vermuthen, dass auch bei mässiger Sauerstoffverarmung des Blutes dieser Factor schon ein wenig mitgespielt haben werde. Bei der Vergleichung der Gasanalyse bei Luftverdünnung mit derjenigen des zugehörigen Normalversuches ist ferner zu bedenken, dass die geringste, mit dem Luftdruck gar nicht zusammenhängende Unregelmässigkeit der Athmung augenblicklich den CO_2-Gehalt des Arterienblutes ändert — wovon Pflüger und seine Schüler genugsam zu erzählen wissen. — Man wird daher im einzelnen Versuch eine genaue Uebereinstimmung der Normalanalyse mit dem Luftverdünnungsblut gar nicht erwarten dürfen.

Sehen wir uns nun die Versuche von Fränkel und Geppert in Bezug auf ihre CO_2-Werthe etwas genauer an, so finden wir für die Versuche bei 46—47 cm Druck, wo der Sauerstoffgehalt des Blutes noch normale Werthe ergiebt:

Nr. 1.	CO_2 normal	33,4,	bei herabgesetztem Luftdruck	28,9
„ 2.	„ „	33,0	„ „ „	18,0
„ 3.	„ „	23,1	„ „ „	21,9
„ 4.	„ „	27,5	„ „ „	20,4
	Mittel	29,2	Mittel	22,3

1) l. c. S. 45 u. 46. 2) l. c. S. 47.

Nehmen wir nun aber die Versuche bei 41—42 cm, welche für die Sauerstoffsättigung des Blutes gewissermaassen Grenzwerthe sein sollen, so finden wir:

Nr.						
Nr. 5.	CO_2 normal	32,6,	bei herabgesetztem Luftdruck	37,2
„ 6.	„ „	23,1	„ „ „	20,7
„ 7.	„ „	10,1	„ „ „	11,8
„ 8.	„ „	33,2	„ „ „	31,7
	Mittel	24,8	Mittel	25,3

also sogar eine Spur Zunahme, welche auf 2 Versuche fällt, während zwei andere eine deutliche, aber geringe CO_2-Abnahme zeigen. Auch unter den 4 Versuchen bei 36,6—37,8 cm, wo also schon entschiedene Sauerstoffverarmung des Blutes nachweisbar, befindet sich wenigstens einer, welcher nur eine sehr geringe CO_2-Abnahme von 28,5 auf 28,0 Vol.-Proc. zeigt. Sogar unter den Versuchen von 31 cm Luftdruck abwärts bis zu 19,8 zeigen zwei eine geringe Zunahme der CO_2, die meisten allerdings eine sehr entschiedene Abnahme, so dass das Mittel der ganzen Reihe eine Abnahme von 33,3 auf 22,0, also um ein volles Drittel zeigt.

Aus den Versuchsprotokollen ist ersichtlich, dass unregelmässige Muskelbewegungen öfters störend einwirkten, namentlich auch in der ersten Reihe. Wenn auch, offenbar wegen allerlei störender Einflüsse, die Vergleichung der CO_2-Zahlen des Blutes keine definitive Entscheidung giebt, so werden wir annehmen dürfen, dass die Störungen (Unruhe, Krämpfe) im Allgemeinen viel öfter die Athemgrösse erhöhen als vermindern werden, und die Thatsache, dass in 4 Versuchen der CO_2-Gehalt nicht erheblich herabgesetzt war, darf wohl in die Wagschale fallen für die Vermuthung, dass eine constante und erhebliche Vermehrung der Athembewegungen nicht zu den typischen und nächsten Folgen mässiger Sauerstoffverarmung der Luft gehört.

Die Kohlensäurezahlen von P. Bert[1]) sind noch unregelmässiger und erlauben gar keine Schlüsse. Offenbar ist unter den vorliegenden Versuchsbedingungen der Hund mit seiner grossen Neigung zu unregelmässigen Athembewegungen kein günstiges Object zur Lösung der uns beschäftigenden Frage.

Von der grössten Wichtigkeit dagegen sind die Untersuchungen von C. Speck[2]), welche eine grosse Zahl von Respirationsversuchen bei verschiedenem Sauerstoffgehalt der Athemluft umfassen. Falls eine verstärkte Athmung beobachtet wird, ist Speck, vermöge

1) l. c. p. 637.

2) Physiologie des menschlichen Athmens. 1892. S. 99.

seiner überaus zahlreichen Versuche über den Einfluss der Athemthätigkeit auf den Stoffwechsel, im Stande, den Einfluss der veränderten Ventilation auf den Stoffwechsel annähernd aus der Berechnung zu eliminiren. Dagegen ist die aussergewöhnliche Tiefe der einzelnen Athemzüge, welche sich Speck nach und nach angewöhnt hatte, wohl zu beachten. So vergleichbar die Versuche von Speck unter sich sind, um den Einfluss mannigfacher innerer und äusserer Bedingungen zu ergründen, so wenig lassen sie ohne Weiteres eine Verallgemeinerung zu. Diejenige Ursache, welcher wir ganz hervorragende Bedeutung für die Entstehung der Bergkrankheit zuzuschreiben geneigt sind, die ungleiche Ventilation der verschiedenen Lungenpartien, ist hier sorgfältig vermieden. In Uebereinstimmung aber mit den Resultaten anderer Autoren zeigen die Speck'schen Zahlen wiederum, wie wenig empfindlich das Athemcentrum sich einer mässigen Verminderung des Luftsauerstoffs gegenüber verhält. So finden wir eine ganze Serie von Versuchen (Reihe IV)[1]) mit beinahe gleicher Athemgrösse pro Minute, mit gleicher Frequenz und Tiefe der Athemzüge, wo der Sauerstoffgehalt der eingeathmeten Luft zwischen 21,0 und 9,7 Proc. schwankte. Die Steigerung der Athemthätigkeit tritt erst bei einer Verminderung des Sauerstoffgehaltes von 10 Proc. abwärts ein, und erst bei 8—7 Proc. erreicht dieselbe einen erheblichen Grad.

Stoffwechsel und Wärmeregulation.

Unter den Phrasen, womit die klimatologischen Schriftsteller ihre Unwissenheit über das Wesen der Wirkung des Höhenklimas zudecken, spielt die Behauptung, dass Appetit und Stoffwechsel an Höhencurorten gesteigert sei, eine hervorstechende Rolle. An exacten wissenschaftlichen Daten ist aber für diese Frage kaum mehr vorhanden, als was man durch Beobachtung seiner Tischgenossen an jeder Table d'hôte im Gebirge constatiren kann. Selbst diese trübe Quelle der Erkenntniss ist nur ungenügend ausgebeutet. Durch genaueres Individualisiren der Beobachtungen an warmen und kühlen Tagen bei Regenwetter und Sonnenschein wäre noch zu ermitteln, ob der gesteigerte Appetit gegenüber dem Tiefland durch die Muskelanstrengungen oder die kühle Temperatur hinreichend erklärt werden kann. Nicht zu verachten wären zuverlässige ziffermässige Angaben über durchschnittlichen Consum von Seiten solcher Gasthofbesitzer, welche über den Hotelbetrieb sowohl im Tiefland als im Hochgebirge Erfahrungen besitzen.

1) l. c. S. 107 u. ff.

Nehmen wir nun einmal, der allgemeinen Sage gemäss, an, der Aufenthalt im Hochgebirge, auch abgesehen von den Gelegenheiten zu ausgiebigen Muskelanstrengungen, steigere Appetit und Stoffwechsel, so müssen wir folgender Vorfrage die Antwort schuldig bleiben: Ist die Steigerung des Appetits das Primäre, als ein Ausdruck einer veränderten Erregbarkeit des Nervensystems zu betrachten, insbesondere der nervösen Apparate, welche dem Kreislauf und den Verdauungsfunctionen vorstehen, wobei sogar die rein psychische Grundstimmung, welche der Aufenthalt im Gebirge mit sich bringt, zu berücksichtigen ist? So erzählte mir ein befreundeter, vor einigen Jahren verstorbener Arzt, welcher lange brustleidend war, dass er im Tiefland grosse Mühe habe, auch sehr mässige Mengen Milch ohne Verdauungsstörung zu bewältigen. Kaum im Gebirge angelangt, vertrage und verdaue er die grössten Quantitäten Milch ganz vortrefflich. Oder giebt es am Ende doch, statt des ebenerwähnten nervösen Causalnexus oder auch neben demselben eine rein physiologische Reaction des Höhenklimas auf den Stoffwechsel, deren secundäre Wirkung ein Bedürfniss nach vermehrter Nahrungsaufnahme ist?

Die heutige physiologische Wissenschaft bietet zwei Gesichtspunkte, nach welchen durch verminderte Sauerstoffspannung der Athemluft eine Steigerung des Stoffwechsels entstehen könnte:

Es könnte, wenigstens in der ersten Zeit vor erreichter Acclimatisation, eine Steigerung des Stickstoffumsatzes eintreten, welche analog den bekannten Versuchen von A. Fränkel[1]) und den Erfahrungen von Miescher[2]) über den Rheinlachs dadurch erklärt würde, dass wegen nicht völlig mit Sauerstoff gesättigtem Blut in irgend einem Organ verminderte Gewebsathmung besteht und infolge dessen in irgend welchen schlecht gelüfteten Zellen organisirtes Eiweiss gelockert wird und in die Blutmasse übertritt (Liquidation nach F. Miescher), wo es, wie irgend ein Nahrungsüberschuss, der raschen Zersetzung anheimfällt, weil nicht, wie beim Rheinlachs, ein rasch wachsender Eierstock dieses circulirende Eiweiss rechtzeitig absorbirt und in Organeiweiss zurückverwandelt. Noch näher berühren sich mit dem uns vorliegenden Falle die Ergebnisse von Fränkel und Geppert[3]), welche ja auch durch Einwirkung

1) Ueber den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben auf den Eiweisszerfall im Thierkörper. Virchow's Archiv. 1876. Bd. LXVII. S. 273.

2) Statist. und biolog. Beitr. zur Kenntniss vom Leben des Rheinlachses. 1880. S. 210.

3) l. c. S. 85 u. ff.

verdünnter Luft eine Steigerung des Stickstoffumsatzes erhalten haben.

Es würde sich also der Mühe verlohnen, wenigstens bei solchen Individuen, welche deutliche Acclimatisationsbeschwerden zeigen, mit grösster Sorgfalt durch entsprechend gleichmässige Kost ein bestimmtes Stickstoffgleichgewicht herzustellen und zu untersuchen, ob bei sonst möglichst wenig geänderten Lebensbedingungen, namentlich unter Vermeidung irgend erheblicher Muskelanstrengung, dieses Stickstoffgleichgewicht nach dem Uebertritt ins Hochgebirge eine kleine Störung erleidet.

Eine solche, für Arosa muthmaasslich geringfügige Steigerung wäre theoretisch höchst interessant, würde aber für die Erklärung der Veränderung des Appetites schwerlich genügen, weil sie bereits die Grenzen des Pathologischen streift und mit den Stoffwechselsteigerungen bei fieberhaften Krankheiten, Kohlenoxydvergiftung und zur Dispnoe gesteigerten Muskelanstrengung ihrem inneren Wesen nach nahe verwandt wäre. Es würde mich z. B. nicht wundern, wenn gerade die schwereren Fälle von Acclimatisationsbeschwerden, bei welchen es auch zu Dyspepsie und Uebelkeit kommen kann, deutlicher als andere diese Steigerung des Stickstoffumsatzes zeigen sollten.

Der zweite Gesichtspunkt, von welchem der Einfluss des Höhenklimas auf den Stoffumsatz zu betrachten ist, gehört der thierischen Wärmeökonomie an, und zwar sind hier wiederum zwei Möglichkeiten vorhanden. Die eine ist bereits bei Anlass der vasomotorischen Vorgänge erwähnt worden. Sollte durch eine schwache dyspnoeische Erregung der Vasodilatatoren die Gefässfüllung der Haut und somit deren Temperatur sich etwas höher als sonst bei gleicher Aussentemperatur einstellen, so würde bei gleichem subjectiven Wärmegefühl — etwa wie nach mässigem Alkoholgenuss — das thatsächlich in der Zeiteinheit ausgegebene Wärmequantum sich steigern, gewissermaassen der sensible Index der Wärmeregulation etwas verschoben werden. Der Schluss auf eine Rückwirkung auf den Stoffwechsel liegt uns allerdings seit den Versuchen von Speck nicht mehr so nahe wie früher. Gegen diese Möglichkeit spricht die Angabe von Dastre und Morat[1]), dass bei allmählich zunehmender Luftverdünnung die Erweiterung der Ohrgefässe ganz plötzlich eintrete. Geringen Veränderungen der Hauttemperatur sollte jedenfalls mit grosser Sorgfalt nachgespürt werden, da solche für die uns be-

1) Arch. de physiolog. Sér. 3. T. III. 1884. p. 1.



schäftigende Frage von grossem Interesse wären. Maassgebend wären bolometrische Studien, und zwar müsste das Bolometer für die Strahlungsbedingungen von Arosa an Körper von bekannter Temperatur graduirt werden.

Gleichfalls der Wärmeökonomie angehörend, aber quantitativ viel ausgiebiger sind die Angriffspunkte, welche sich ergeben, wenn man sich die Consequenzen der oft ausserordentlichen Trockenheit der Höhenluft, sobald sie von der Sonne durchwärmt ist, vergegenwärtigt.

Bekanntlich gehört die Wasserverdunstung unseres Körpers zu den passivsten vegetativen Functionen, deren Grösse fast allein von den Aussenbedingungen und nur sehr wenig von unserem Willen oder von irgend welchen Regulirmechanismen beeinflusst wird. Ueber die Bedeutung dieses Factors habe ich nun folgende Berechnung angestellt:

Die tägliche Wasserausgabe eines erwachsenen Menschen beträgt nach Pettenkofer und Voit 800—2000 g, im Mittel etwa 1200 g. Wenn nun zur Verdunstung von 1 g Wasser 550 Cal. erforderlich sind, so ist dieser Wasserverlust von 1200 g mit einem Verbrauch von 660 000 Cal. verbunden. Die Gesammtwärmeproduction beim Voit'schen normalen Kostmaass von 105 g Eiweiss, 56 g Fett, 500 g Stärke, welches der freiwilligen gemischten Ernährungsweise ungefähr entsprechen dürfte, berechnet sich auf 3,4 Millionen Cal. Die durch die Wasserverdunstung verbrauchte Wärme stellt also 21,7 Proc. der gesammten Wärmeproduction dar. Nehmen wir an, die Wasserabgabe werde wegen der Trockenheit der Luft um 20 Proc. gesteigert, so würde dies 4,3 Proc. der totalen Wärmeproduction ausmachen, welche, falls nicht entsprechende Ersparniss in der Wärmeabgabe möglich ist, durch den Stoffwechsel ersetzt werden muss. Was die Vertheilung dieser Wasserabgabe auf Haut und Lunge betrifft, so sind, wenn man ein durchschnittliches Athemvolum von 7 Litern in der Minute annimmt, 10 080 Liter pro die, die mit Wasserdampf bei 37° zu sättigen sind, was ja, nachdem die Aussenluft verschieden warm und trocken, ziemlich bedeutende Differenzen in den dazu erforderlichen Wärmemengen bedeutet.

Bei 0° und 1/2 Sättigung der Aussenluft auf 1 Liter Inspirationluft kommen	0,0416 g H_2O
Bei 15° und 2/3 Sättigung der Aussenluft auf 1 Liter Inspirationsluft kommen (mittlerer Fall)	0,0356 g =
Bei 30° und 1/1 Sättigung der Aussenluft auf 1 Liter Inspirationsluft kommen (Westküste von Afrika, Seewind)	0,0139 g =

Für 10 080 Liter Athemluft

A. Bei 0° und ½ Sättigung der Aussenluft	= 419 g H_2O	= 236 000 Cal.
B. „ 15° „ ⅔ „ „ „	= 359 g „	= 197 000 „
C. „ 30° „ $^1/_1$ „ „ „	= 139 g „	= 76 000 „

Die Wärmeausfuhr durch die Exspirationsluft beträgt also bei

A = 7,7 Proc. der Totalwärme
B = 6,5 „ „ „
C = 2,5 „ „ „

und der Unterschied zwischen A und B = 1,2 Proc. Der Einfluss der Höhenbedingungen auf die Wasserverdunstung der Lunge macht also wenig aus; die Hauptsache fällt auf die Hautverdunstung. Diese wird in hohem Grade beeinflusst durch Luftströmung, ein Factor, der im Gebirge oft sehr intensiv, oft aber sehr gering ist. Dazu kommt aber noch der constante Einfluss der Luftverdünnung. Nicht zu unterschätzen ist ferner der Factor der Wärmestrahlung. Da die absolut wasserärmere Höhenluft weniger Wärme absorbirt als die wasserreichere Thalluft, so wird die Ausstrahlung jedes warmen Körpers befördert, und so muss auch der Mensch mehr Wärme verlieren als sonst, was sogar bei derselben Lufttemperatur im Thal der Fall wäre. Ueberdies ist im Gebirge erst noch die mittlere Tagestemperatur niedriger als im Thale.

In Summa sehen wir, dass auf verschiedenen Wegen für eine Steigerung des Wärmeverlustes gesorgt ist, so dass derselbe erheblich mehr betragen kann, als es die Temperatur allein mit sich bringen würde. Daher giebt uns dieser Factor die einfachste Erklärung für etwaige Stoffwechselsteigerungen, welche wir uns dann aber ohne Vermehrung des Stickstoffaustausches zu denken hätten, so weit die Sache mit der Wärmeökonomie zusammenhängt.

Nochmals wäre es wichtig, etwaige kleine Aenderungen der Körpertemperatur zu verfolgen, denn kein Regulator kann spielen ohne eine kleine Excursion. Höchstens könnte die Sache dadurch verdeckt werden, dass man an beschränkten, blossliegenden Körperstellen die Abkühlung spürt und dann für den ganzen übrigen Körper mittelst der Kleidung diese Abkühlung übercompensirt. Dann müsste aber wieder die Stoffwechselsteigerung wegfallen.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



